

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-038918-00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:02:27

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

13-38918

54. TÍTULO **“ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS
SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO
ANTIVIRAL”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07 487/04**

71. SOLICITANTE **GILEAD SCIENCES, INC.**

DOMICILIO **FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

20 FEB 2013

22. BOGOTÁ, D.C.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-038918- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:02:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

ivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/029441	Fecha 22/03/11
Publicación Internacional No.		WO 2012/039791 A1	Fecha 29/03/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:		
"ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07 487/04			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
4. GILEAD SCIENCES, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Foster City	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		California	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estado de Delaware, Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América.	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CHO 2. KIM 3. RAY		Aesop Choung Adrian	Estados Unidos de América
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	California	Mountain View	1. 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040, Estados Unidos de América.
		San Carlos	2. 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070, Estados Unidos de América.
		Redwood City	3. 19 Pilot Circle, Redwood City, CA 94065, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

Stm

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América.		US	12/885,917	10/09/20
2. Estados Unidos de América.		US	13/050,820	11/03/17
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-008194	Fecha 28-01-2013	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 222		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

•

VER ANEXO CD

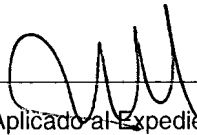
•

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:		Fecha: ____/____/____/ AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			Planilla:
Radicador:			

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1			
2	13-38918	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:	Folio 3 anexo CD
----------------	------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 -/-					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 008194	
				Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 12:21:54	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400846	28/01/2013	14.568.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00	
				=====	
				\$500.000.00	
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
Sede Centro: Carrer: Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmu Enero 29 de 2013 - 10:20:30 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-038918- -00000-0000 Fecha: 2013-02-26 16:02:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 4 Call Center: (571) 6513240					



No. 13-038918- -00000-0000

Fecha: 2013-02-26 16:02:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

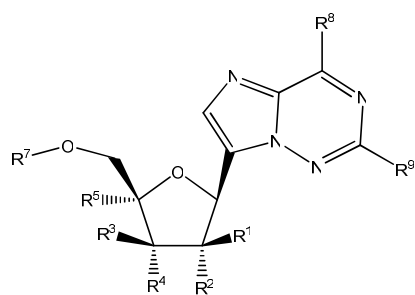
(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

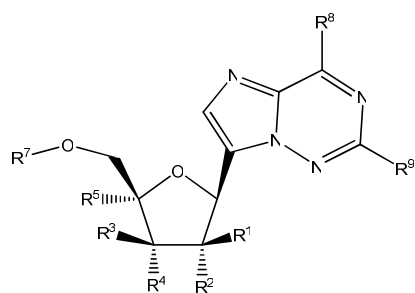
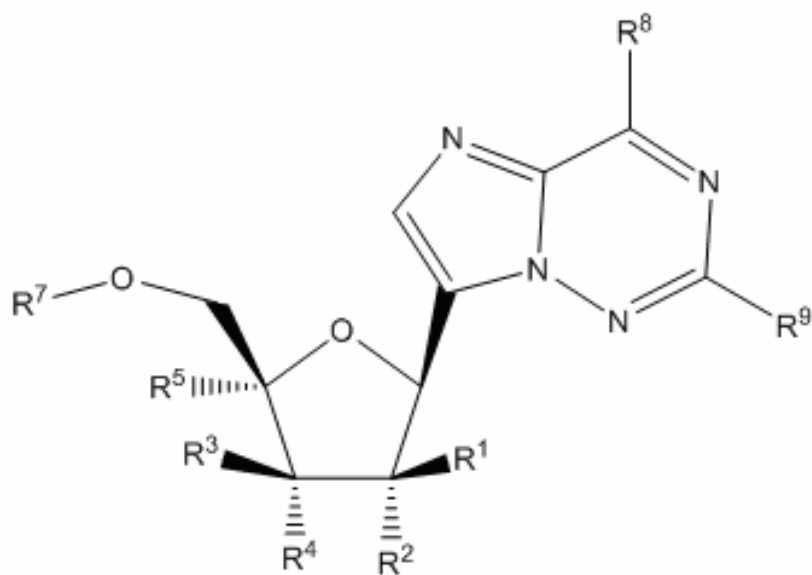
ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

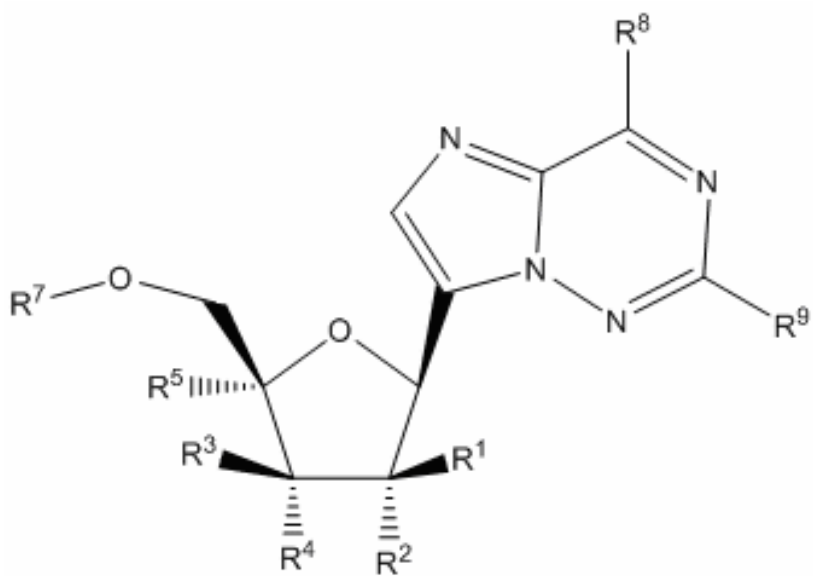
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Formula IV



Formula IV



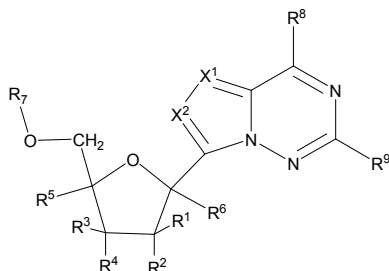
Formula IV

**ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA
TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se proporcionan nucleósidos de imidazo[1,2-f]
[1,2,4]triazinilo selectos, fosfatos de nucleósidos, y
profármacos de los mismos, donde la posición 2' del glúcido
nucleosídico se sustituye con sustituyentes halógeno y
10 carbono. Los compuestos, composiciones y métodos
proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones
por virus *Flaviviridae*, particularmente infecciones por
Hepatitis C causadas tanto por cepas de tipo salvaje como
mutantes del VHC. Fórmula (I).



15

SECTOR: Industria Farmacéutica, en particular compuestos
heterocíclicos nitrogenados en sistemas orto-condensados,
específicamente nucleósidos útiles en el tratamiento de
infecciones virales, y composiciones farmacéuticas que los
20 comprenden.

**ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA
TRATAMIENTO ANTIVIRAL**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La invención se refiere generalmente a compuestos con actividad antiviral, más particularmente a nucleósidos activos contra infecciones por *Flaviviridae* y más particularmente a inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN del virus de la hepatitis C.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los virus que comprenden la familia *Flaviviridae* comprenden al menos tres géneros distinguibles que incluyen *pestivirus*, *flavivirus* y *hepacivirus* (Calisher, et ál., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus* causan muchas enfermedades animales económicamente importantes tales como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV, cólera porcino) y enfermedad de frontera de la oveja (BDV), su importancia en la enfermedad humana no está tan bien caracterizada (Moennig, V., et ál., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *flavivirus* son responsables de enfermedades humanas importantes tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus del Nilo occidental (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV), el virus de la encefalitis transmitida por garrapata, el virus junín, la

encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y el virus Zika. Combinadas, las infecciones de la familia del virus *Flaviviridae* causan mortalidad, morbilidad y pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Por lo tanto, existe una necesidad de desarrollar tratamientos eficaces para las infecciones por virus *Flaviviridae*.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et ál. *J Hepatol.* 32:98-112, 2000) por lo que un importante foco de la investigación antiviral actual está dirigido hacia el desarrollo de métodos mejorados para el tratamiento de las infecciones crónicas por VHC en humanos (Di Besceglie, A.M. y Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et ál., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1-20; Maradpour, D.; et ál., *Nat. Rev. Micro.* **2007**, 5(6), 453-463). Una cantidad de tratamientos contra el VHC son reseñados por Bymock et ál. en *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es una de las dianas mejor estudiadas para el desarrollo de agentes terapéuticos novedosos contra el VHC. La polimerasa NS5B es una diana para inhibidores en ensayos clínicos humanos tempranos (Sommadosi, J., WO 01/90121 A2, US 2004/0006002 A1). Estas enzimas han sido caracterizadas extensivamente a nivel bioquímico y estructural, con ensayos de análisis para identificar inhibidores selectivos (De Clercq, E. (2001) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297:1-10; De Clercq, E. (2001) *J. Clin. Virol.* 22:73-89). Las dianas bioquímicas tales como NS5B son

importantes para desarrollar terapias contra el VHC ya que el VHC no se replica en laboratorio y existen dificultades para llevar a cabo ensayos basados en células y sistemas animales preclínicos.

5

Actualmente, existen principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo nucleósido, e interferón-alfa (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de las infecciones crónicas por VHC en humanos. La ribavirina sola
10 no es eficaz para reducir los niveles de ARN viral, tiene una toxicidad significativa y se sabe que induce anemia. Se ha informado que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el manejo de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et ál. *Drugs* **2002**, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los
15 pacientes infectados con algunos genotipos exhiben un beneficio persistente cuando se les proporciona este tratamiento. Otras solicitudes de patente que describen el uso de análogos de nucleósidos para tratar el virus de la hepatitis C incluyen WO 01/32153, WO 01/60315, WO 02/057425,
20 WO 02/057287, WO 02/032920, WO 02/18404, WO 04/046331, WO2008/089105 y WO2008/141079, pero los tratamientos adicionales para las infecciones por VHC todavía no se encuentran disponibles para pacientes.

25 Las curas virológicas de pacientes con infección crónica por VHC son difíciles de lograr debido a la gran cantidad de producción diaria de virus en pacientes infectados crónicamente y la alta mutabilidad espontánea del virus del VHC (Neumann, et ál., *Science* **1998**, 282, 103-7;
30 Fukimoto, et ál., *Hepatology*, **1996**, 24, 1351-4; Domingo, et ál., *Gene*, **1985**, 40, 1-8; Martell, et ál., *J. Virol.* **1992**,

66, 3225-9. Se ha demostrado que los análogos nucleosídicos antivirales experimentales inducen mutaciones viables en el virus del VHC tanto *in vivo* como *in vitro* (Migliaccio, et ál., *J. Biol. Chem.* **2003**, 926; Carroll, et ál., *Antimicrobial Agents Chemotherapy* **2009**, 926; Brown, A. B., *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, 18, 709-725). Por lo tanto, se necesitan de manera urgente fármacos con propiedades antivirales mejoradas, particularmente actividad potenciada contra las cepas resistentes del virus; biodisponibilidad oral mejorada; menos efectos secundarios indeseables y semivida eficaz prolongada *in vivo* (De Francesco, R. et ál. (2003) *Antiviral Research* 58:1-16).

Determinados ribósidos de las nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina han sido descritos en *Carbohydrate Research* 2001, 331(1), 77-82; *Nucleosides & Nucleotides* (1996), 15(1-3), 793-807; *Tetrahedron Letters* (1994), 35(30), 5339-42; *Heterocycles* (1992), 34(3), 569-74; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 3, 621-30; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 2, 229-38; WO 2000056734; *Organic Letters* (2001), 3(6), 839-842; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1999, 20, 2929-2936; y *J. Med. Chem.* 1986, 29(11), 2231-5. Sin embargo, estos compuestos todavía no han sido descritos como útiles para el tratamiento del VHC.

Los ribósidos de nucleobases pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo con actividad antiviral, anti-VHC y anti-

RdRp han sido descritos por Babu, Y. S., WO2008/089105 y WO2008/141079; Cho, et ál., WO2009/132123 y Francom, et ál. WO2010/002877. Butler, et ál., WO2009/132135, ha descrito los nucleósidos pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazinilo, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinilo y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazinilo antivirales donde la posición 1' del glúcido nucleosídico es sustituida.

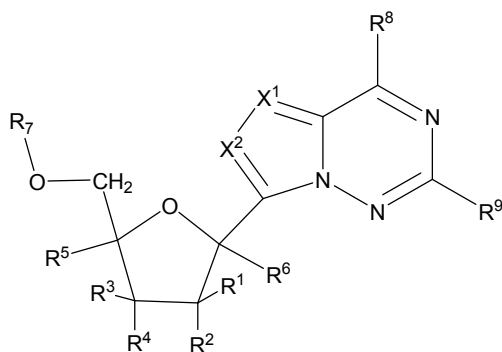
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10

Se proporcionan compuestos que inhiben los virus de la familia *Flaviviridae*. La invención también comprende compuestos de Fórmula I o Fórmula IV-VI que inhiben las polimerasas de ácido nucleico viral, particularmente la ARN polimerasa dependiente de ARN del VHC (RdRp), en vez de las polimerasas de ácido nucleico celulares. Se ha descubierto que los compuestos de Fórmula I o Fórmula IV-VI son eficaces contra tanto el tipo salvaje como las cepas mutantes S282T del virus del VHC. Por lo tanto, un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI es útil para tratar las infecciones por *Flaviviridae* en humanos y otros animales.

20

En una modalidad, se proporcionan compuestos de la Fórmula I:



25

Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8),
alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8)
sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o
5 arilalquilo (C_1-C_8);

R^2 es halógeno;

cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$,
 N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
10 alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido,
alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8);

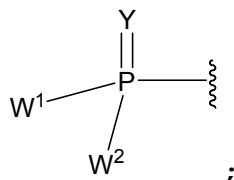
o dos cualquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono
adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se
15 toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual
están unidos forman un enlace doble;

R^6 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, $-$
 $C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-$
 $S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
20 carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido,
alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-C_8);

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

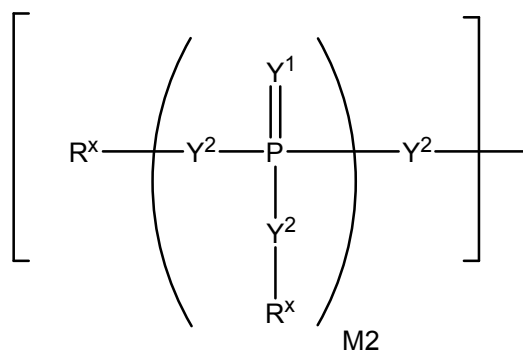
25 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,
 $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o



cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$,
 5 $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o
 uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el restante de W^1 o
 W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada uno,
 independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



10

Fórmula Ia

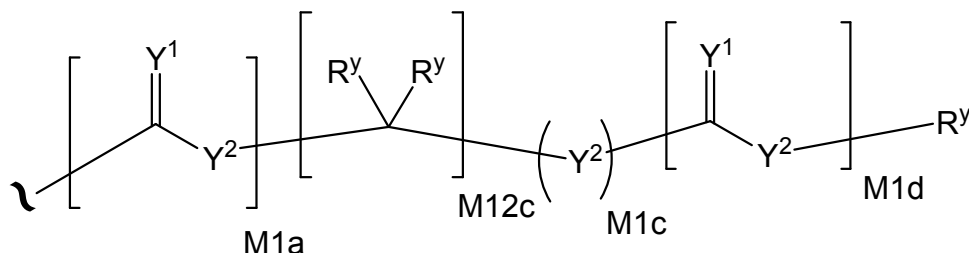
donde:

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR,
 $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

15 cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^x es independientemente R^Y o la fórmula:



donde:

20 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -
 $C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$,
 $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, -
 $OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)(N(R)_2)$, -
 5 $N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$,
 $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y en el
 mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7
 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo(C_1-C_8),
 10 alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenilo(C_2-C_8), alquenilo(C_2-C_8)
 sustituido, alquinilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) sustituido,
 arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} ,
 heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo
 sustituido;

15 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o -
 SO_2W^5 ; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo donde W^5 es
 independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$,
 20 N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$,
 $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-
 C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8),
 carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido,
 heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), -
 25 $S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^9 o R^{10} es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$,
 $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , -
 $CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o SR^{11} ;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclicualquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede remplazarse opcionalmente por $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo terminal de cada alquilo(C_1-C_8) mencionado puede remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$.

En otra modalidad, se proporcionan compuestos de la Fórmula I o Fórmula IV-VI y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y todos los racematos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos y formas amorfas de los mismos.

En otra modalidad, se proporcionan compuestos novedosos de la Fórmula I o Fórmula IV-VI con actividad contra virus *Flaviviridae* infecciosos. Sin intención de limitarse a la teoría, los compuestos de la invención pueden inhibir la ARN polimerasa dependiente de ARN viral y por lo tanto inhibir la replicación del virus. Son útiles para tratar pacientes humanos infectados con un virus humano tal como la hepatitis C.

En otra modalidad, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula IV-VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado que comprende:

10 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IV-VI; o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable de este; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional que se selecciona del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato decarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC o mezclas de los mismos.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC, el cual comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IV-

VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC, el cual comprende poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

10

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar y/o prevenir una enfermedad causada por una infección viral donde la infección viral es causada por un virus seleccionado del grupo que consiste en el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el virus del Nilo occidental, el virus de la encefalitis japonesa, el virus de la encefalitis transmitida por garrapata, el virus junín, la encefalitis del Valle de Murray, la encefalitis de San Luis, el virus de la fiebre hemorrágica de Omsk, el virus de la diarrea viral bovina, el virus Zika y el virus de la hepatitis C; administrándole a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IV-VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I o Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

En otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende administrarle a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y al menos un agente terapéutico adicional.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de los síntomas o efectos de una infección por VHC en un animal infectado el cual comprende administrarle, es decir, tratar, a dicho animal una composición o formulación farmacéutica de combinación que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI y un segundo compuesto que tiene propiedades anti-VHC.

En otro aspecto, la invención también proporciona un método de inhibir el VHC que comprende administrarle a un mamífero infectado con VHC una cantidad de un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI, eficaz para inhibir la replicación del VHC en células infectadas en dicho mamífero.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las infecciones virales por *Flaviviridae*. En otro aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula IV-VI para su uso para tratar una infección viral por *Flaviviridae*. En una modalidad, la infección viral por *Flaviviridae* es una infección por VHC aguda o crónica. En una modalidad de cada

aspecto de uso y compuesto, el tratamiento da como resultado la reducción de una o más de las cargas virales o depuración de ARN en el paciente.

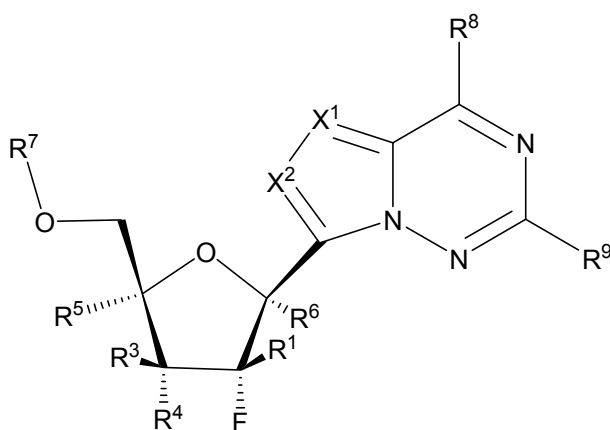
5 En otro aspecto, la invención también proporciona procesos e intermedios novedosos descritos en la presente los cuales son útiles para preparar compuestos de Fórmula I o Fórmula IV-VI de la invención.

10 En otros aspectos, se proporcionan métodos novedosos para la síntesis, análisis, separación, aislamiento, purificación, caracterización y prueba de los compuestos de esta invención.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE EJEMPLO

A continuación se hará referencia en detalle a determinadas modalidades de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en la descripción, estructuras y fórmulas que
20 siguen. Si bien la invención se describirá junto con las modalidades enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a dichas modalidades. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro
25 del alcance de la presente invención.

En otro aspecto, los compuestos de la Fórmula I son representados por la Fórmula II:



Fórmula II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

5 R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8),
alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8)
sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o
arilalquilo (C_1-C_8);

 cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, OR^a , $N(R^a)_2$,
10 N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido,
alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-
 C_8);

15 o dos cualquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono
adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se
toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual
están unidos forman un enlace doble;

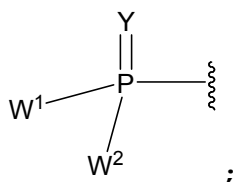
R^6 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, $-C(=O)R^{11}$, -
20 $C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, -
 $S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, halógeno, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido,

alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido o arilalquilo(C₁-C₈);

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

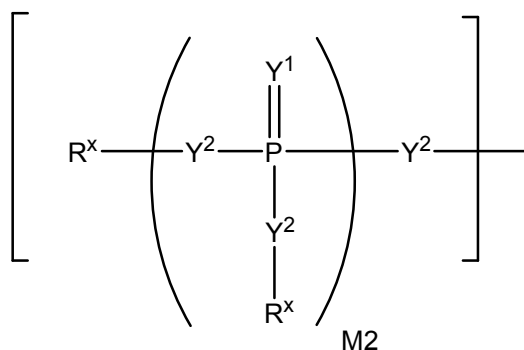
cada R^a es independientemente H, alquilo(C₁-C₈),
 5 alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), arilalquilo(C₁-C₈),
 carbociclilalquilo(C₄-C₈), -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹²,
 -C(=O)SR¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹) o
 -SO₂NR¹¹R¹²;

R⁷ es H, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=O)SR¹¹,
 10 -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)(OR¹¹), -S(O)₂(OR¹¹), -SO₂NR¹¹R¹² o



cada Y o Y¹ es, independientemente, O, S, NR, ⁺N(O)(R),
 N(OR), ⁺N(O)(OR) o N-NR₂;

W¹ y W², cuando se toman juntos, son -Y³(C(R^Y)₂)₃Y³-; o
 15 uno de W¹ o W² junto con R³ o R⁴ es -Y³- y el restante de W¹ o
 W² es la Fórmula Ia; o W¹ y W² son cada uno,
 independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

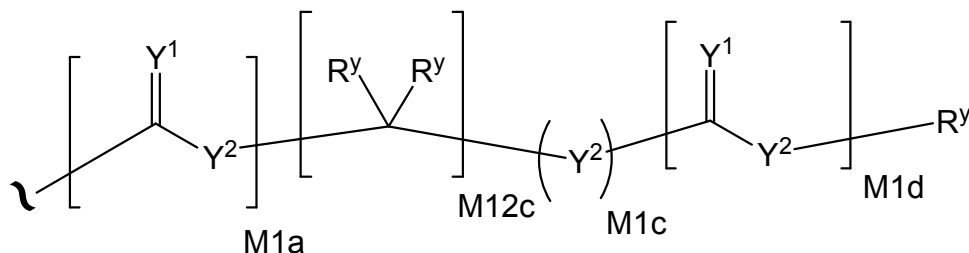
20 donde:

cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂, NR,
⁺N(O)(R), N(OR), ⁺N(O)(OR), N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

cada Y³ es independientemente O, S o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^x es independientemente R^y o la fórmula:



donde:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;

5 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -
 $C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, $-SR$, $-S(O)R$,
 $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, -
 $OC(=Y^1)N(R)_2$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, $-SC(=Y^1)N(R)_2$, -
 10 $N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$, $-SO_2NR_2$, $-CN$,
 $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$ o W^3 ; o cuando se toman juntos, dos R^y en el
 mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7
 átomos de carbono;

cada R es independientemente H, alquilo(C_1-C_8),
 15 alquilo(C_1-C_8) sustituido, alqueno(C_2-C_8), alqueno(C_2-C_8)
 sustituido, alquino(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8) sustituido,
 arilo C_6-C_{20} , arilo C_6-C_{20} sustituido, heterociclilo C_2-C_{20} ,
 heterociclilo C_2-C_{20} sustituido, arilalquilo o arilalquilo
 sustituido;

20 W^3 es W^4 o W^5 ; W^4 es R, $-C(Y^1)R^y$, $-C(Y^1)W^5$, $-SO_2R^y$, o -
 SO_2W^5 ; y W^5 es un carbociclo o un heterociclo donde W^5 está
 independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^y ;

cada X^1 o X^2 es independientemente $C-R^{10}$ o N;

cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 ,
 25 NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NNHR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$,
 $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, alquilo(C_1-
 C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8),

carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈), arilalquilo(C₁-C₈), OR¹¹ o SR¹¹;

5 cada R⁹ o R¹⁰ es independientemente H, halógeno, NR¹¹R¹², N(R¹¹)OR¹¹, NR¹¹NR¹¹R¹², N₃, NO, NO₂, CHO, CN, -CH(=NR¹¹), -CH=NHNR¹¹, -CH=N(OR¹¹), -CH(OR¹¹)₂, -C(=O)NR¹¹R¹², -C(=S)NR¹¹R¹², -C(=O)OR¹¹, R¹¹, OR¹¹ o SR¹¹;

10 cada R¹¹ o R¹² es independientemente H, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), carbociclilalquilo(C₄-C₈), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -C(=O)alquilo(C₁-C₈), -S(O)_nalquilo(C₁-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈); o R¹¹ y R¹² tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo
15 heterocíclico puede remplazarse opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-;

donde cada alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈) o arilalquilo(C₁-C₈) de cada R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹ o R¹² está, independientemente, opcionalmente
20 sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N₃, N(R^a)₂ u OR^a; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo terminal de cada alquilo(C₁-C₈) mencionado puede remplazarse opcionalmente con -O-, -S- o -NR^a-.

25 En una modalidad de la invención de la Fórmula II, R¹ es alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈) o alquino(C₂-C₈). En otro aspecto de esta modalidad, R¹ es alquilo(C₁-C₈). En otro aspecto de esta modalidad, R¹ es metilo, CH₂F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R¹ es metilo. En otro aspecto
30 de esta modalidad, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y R⁶ es H. En otro aspecto de esta modalidad, R¹ es alquilo(C₁-C₈) y al menos uno

de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 .

En una modalidad de la Fórmula II, R^3 es H, OR^a , $N(R^a)_2$,
 5 N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En un aspecto de esta modalidad, R^3 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En
 10 otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 metilo, CH_2F o etilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y al menos uno de X^1
 15 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H y R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^3 es H, R^1 es metilo y R^6 es H.

20

En una modalidad de la Fórmula II, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$,
 N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u
 OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro
 25 aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a
 y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4
 30 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4

es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro

5 aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro

10 aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo

15 y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula II, R^5 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u

20 OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a

25 y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad,

30 R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro

aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^5 es N_3 .

En otra modalidad de la Fórmula II, R^5 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenido(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenido(C_2-C_8) o alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro

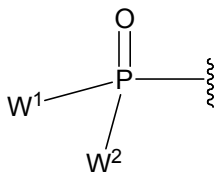
aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula II, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos

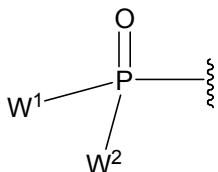
uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula II, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 .

En una modalidad de la Fórmula II, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



. En un aspecto de esta modalidad R^7 es H. En otro
5 aspecto de esta modalidad, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ donde R^{11} es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es



. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenido(C_2-C_8) o
10 alquino(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al
20 menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH,
25 R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro

aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En una modalidad de la Fórmula II, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad X^1 es N. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad, X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto

de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo (C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula II, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro

aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta
 modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o
 alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a
 y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4
 5 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4
 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En
 otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al
 menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad,
 R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro
 10 aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN,
 OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es
 metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH
 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH,
 R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro
 15 aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos
 uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es
 OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto
 de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o
 CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo
 20 y R^6 es H.

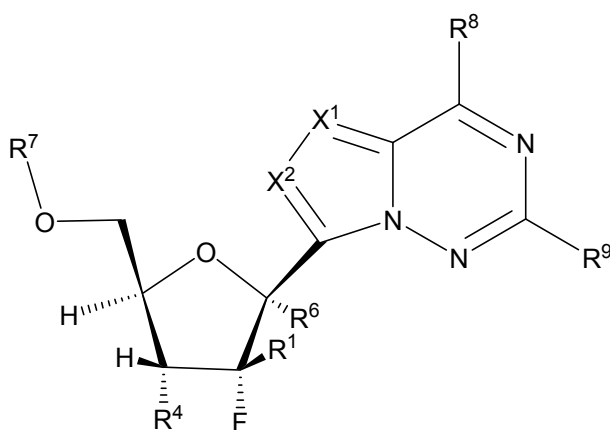
En otra modalidad de la Fórmula II, cada R^{10} es,
 independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo
 opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad,
 25 R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo,
 CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H,
 halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H,
 halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta
 modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o
 30 etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es

H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo.

En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y el menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos

uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es alquilo(C_1-C_8) y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad, los compuestos de la Fórmula I o de la Fórmula II son representados por la Fórmula III:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo y todas las variables que restan son definidas según la Fórmula I.

En una modalidad de la Fórmula III, R^4 es H, OR^a , $N(R^a)_2$, N_3 , CN, SR^a , halógeno, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8) o alquinilo(C_2-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es CH_3 , CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6

es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En
 5 otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

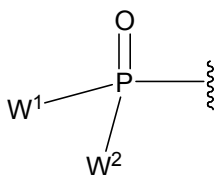
En otra modalidad de la Fórmula III, R^6 es H, CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro
 10 aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad,
 15 R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH
 20 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH, o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

25

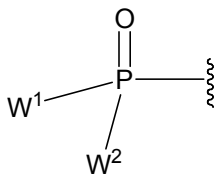
En otra modalidad de la Fórmula III, R^6 es CN, OR^a o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es
 30 CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta

modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 .

10 En una modalidad de la Fórmula III, R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)SR^{11}$ o



. En un aspecto de esta modalidad R^7 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es $-C(=O)R^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es $-C(=O)R^{11}$ donde R^{11} es alquilo (C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es



. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o

X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

5 En una modalidad de la Fórmula III, X^1 es N o $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad X^1 es N. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$. En otro aspecto de esta modalidad, X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es N y X^2 es C-H. En otro aspecto de esta modalidad, X^1 es $C-R^{10}$ y X^2 es CH. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

25 En otra modalidad de la Fórmula III, cada R^8 es independientemente halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o SR^{11} . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de

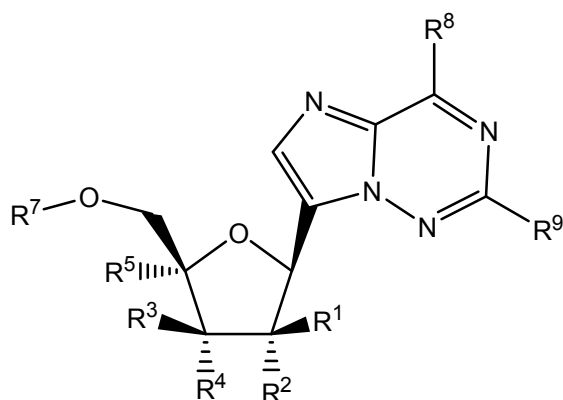
esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo, CH_2F o etinilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

En otra modalidad de la Fórmula III, cada R^{10} es, independientemente, H, halógeno, CN o heteroarilo opcionalmente sustituido. En otro aspecto de esta modalidad,

R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $NR^{11}R^{12}$ y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es NH_2 y R^9 es H o halógeno y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 y R^9 son cada uno NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH y R^9 es NH_2 . En otro aspecto de esta modalidad, R^8 es OH, R^9 es NH_2 y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CN. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es OH. En otro aspecto de esta modalidad, R^6 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es H u OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a , R^1 es metilo y R^6 es H. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH y R^1 es metilo. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y al menos uno de X^1 o X^2 es N. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es CN, OH o CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OH, R^1 es metilo y R^6 es H.

25

En otra modalidad, se proporcionan compuestos de la Fórmula IV:



Fórmula IV

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

5 R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8),
alquilo (C_1-C_8) sustituido, alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8)
sustituido, alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o
arilalquilo (C_1-C_8);

R^2 es halógeno;

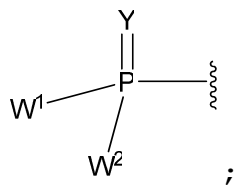
10 cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, halógeno OR^a ,
 $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
alqueno (C_2-C_8), alqueno (C_2-C_8) sustituido,
alquino (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-
15 C_8);

o dos cualquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono
adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se
toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual
están unidos forman un enlace doble;

20 cada n es independientemente 0, 1 o 2;

 cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o
25 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

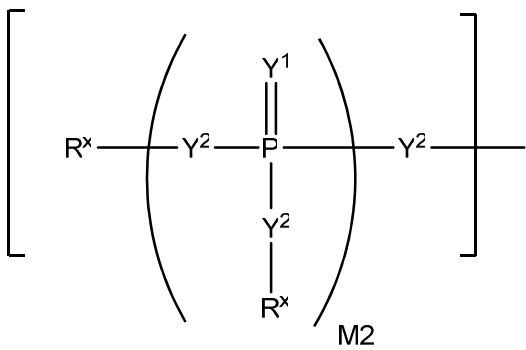
R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,
 $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o



5

Y es O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;
 W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o
uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro
de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o

10 cada W^1 y W^2 es independientemente un grupo de Fórmula
IVa:



Fórmula IVa

donde:

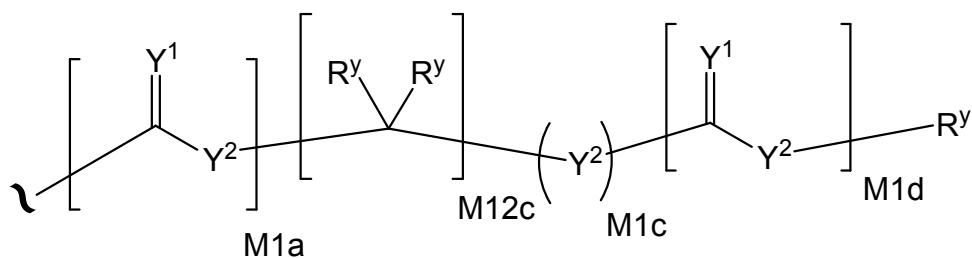
15 cada Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$,
 $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR,
 $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

20 M2 es 0, 1 o 2;

cada R^x es un grupo de Fórmula IVb:



Fórmula IVb

donde:

- 5 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, -
 $C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)R^{13}$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, -
 SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, -
 10 $OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, -
 $SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$,
 $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-
 C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{20} ,
 heterociclilo C_2-C_{20} , arilalquilo, heteroarilalquilo;
 15 donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo
 (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} ,
 arilalquilo, o heteroarilalquilo está opcionalmente
 sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;
 o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de
 20 carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de
 carbono;
 cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
 alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} ,
 carbociclilo C_3-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} o arilalquilo;
 25 cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 ,
 NO, NO_2 , OR^{11} o $S(O)_nR^{11}$;

cada R^9 es independientemente H, halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO, NO_2 , CHO, CN, $-CH(=NR^{11})$, $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o $S(O)_nR^{11}$;

5 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno
10 al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^b-$; y

cada R^{13} es independientemente un carbociclo o
15 heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R^{20} es independientemente halógeno, CN, N_3 , $N(R)_2$, OR, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, o $C(=Y^1)N(R)_2$;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8),
20 alquino(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^b)_2$ o OR^b ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo terminal de cada alquilo(C_1-C_8) mencionado puede
25 remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^b-$;

cada R^b es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)(OR^{21})$, $-S(O)_2(OR^{21})$ o
30 $-SO_2NR^{21}R^{22}$;

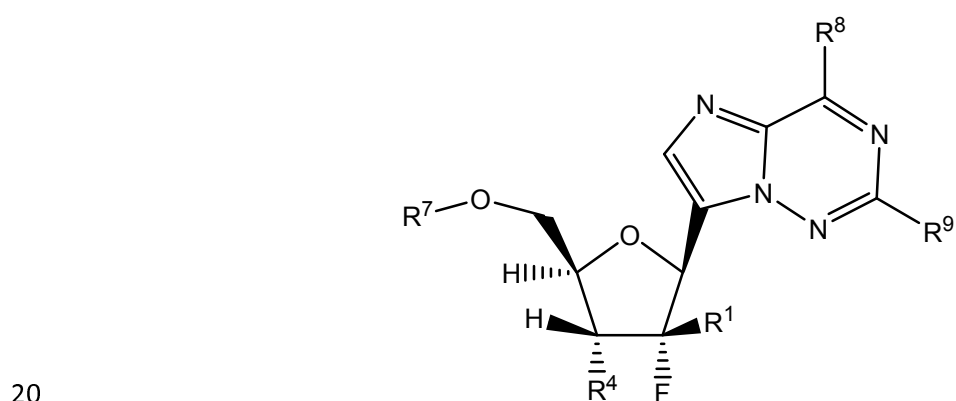
cada R^{21} o R^{22} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8);

5 con la condición opcional de que se excluyan los compuestos 1, 1d, 1e, 2, TP-1, A-1, 8, y 21.

En otro aspecto de esta modalidad Y e Y^1 es O. En otro aspecto de esta modalidad R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$,
 10 $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, OR^{11} o $S(O)_nR^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^9 es H, halógeno o $S(O)_nR^{11}$ o $NR_{11}R^{11}$. En otro aspecto de esta modalidad, R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^1 es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^2 es F. En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es

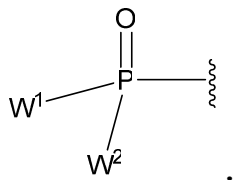


donde Y es $-O-$; W^1 es Fórmula Ia y W^2 junto con R^4 es $-O-$. En otra modalidad, los compuestos de Fórmula IV son representados por la Fórmula V:



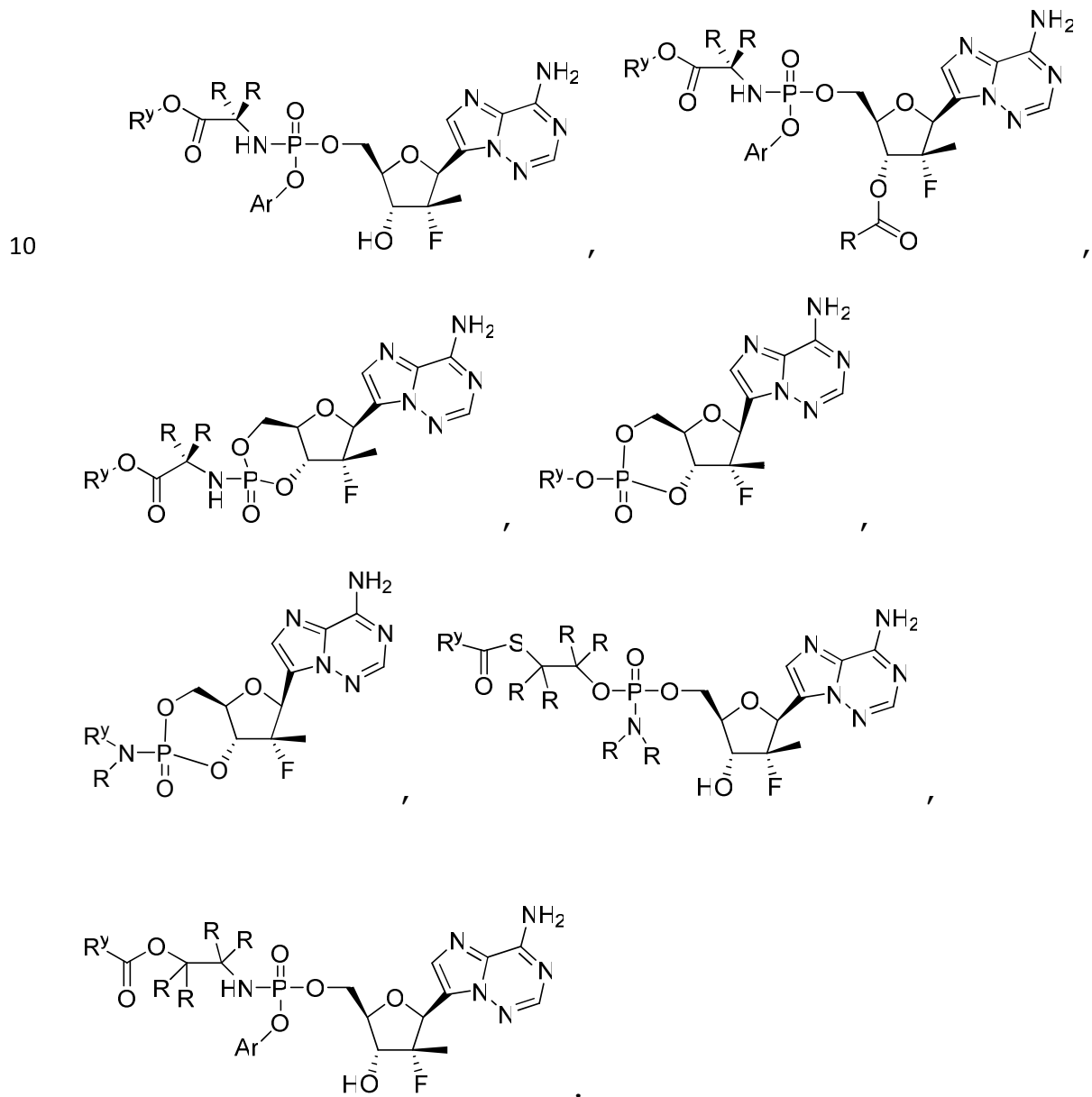
Fórmula V

donde R^1 es metilo o etinilo, y R^4 es OR^a . En otro aspecto de esta modalidad, R^7 es H o

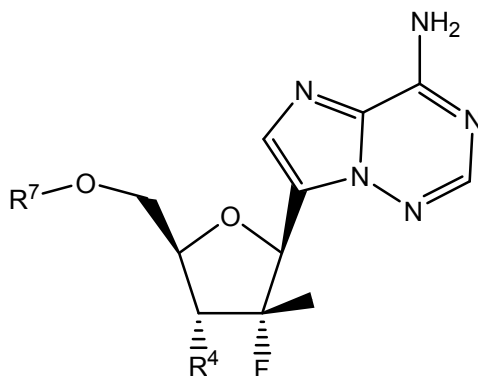


5

En otro aspecto de esta modalidad, el compuesto de Fórmula V se representa con las siguientes estructuras:



En otra modalidad, se proporcionan compuestos de
Fórmula VI:



5

Fórmula VI

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde:

R^4 es OR^a ;

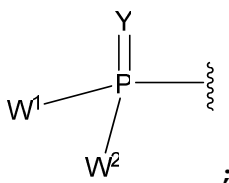
cada n es independientemente 0, 1 o 2;

10

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

15

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,
 $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o



20

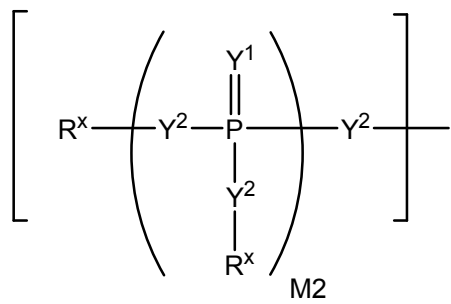
Y es O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o

uno de W^1 o W^2 junto con R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2

es la Fórmula Ia; o

cada W^1 y W^2 es independientemente un grupo de Fórmula VIa:



Fórmula VIa

5 donde:

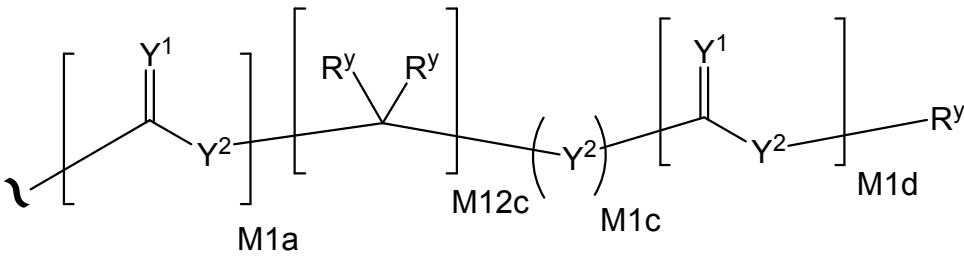
 cada Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;

 cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;

10 cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

 M2 es 0, 1 o 2;

 cada R^x es un grupo de Fórmula VIb:



Fórmula VIb

15 donde:

 cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;

 M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, -
20 $C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)R^{13}$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $-^+N(R)_3$, -
 SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, -
 OC(=Y¹)R, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, -
 SC(=Y¹)(N(R)₂), $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$,
 $-SO_2NR_2$, $-CN$, $-N_3$, $-NO_2$, $-OR$, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-

C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilalquilo, heteroarilalquilo;

donde cada alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} ,
 5 arilalquilo, o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilo C_6-C_{20} , carbociclilo C_3-C_{20} , heterociclilo C_2-C_{20} , arilalquilo;

10 cada R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8).

15 cada R^{13} es independientemente un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R^{20} es independientemente halógeno, CN, N_3 , $N(R)_2$, OR, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)OR$, o $C(=Y^1)N(R)_2$;

20 donde cada alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^4 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^d)_2$ o OR^b ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo terminal de
 25 cada alquilo(C_1-C_8) mencionado puede remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^b-$.

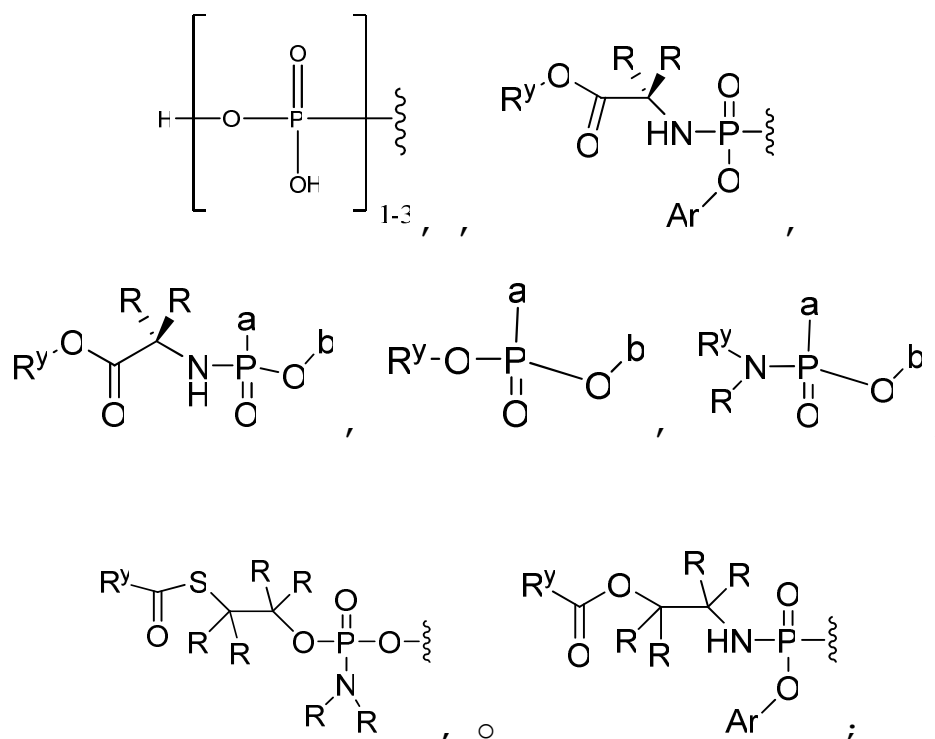
cada R^b es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{21})$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$;

cada R^{21} o R^{22} es independientemente H, alquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo($\text{C}_2\text{-C}_8$), carbociclilalquilo($\text{C}_4\text{-C}_8$),
5 $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ o arilalquilo($\text{C}_1\text{-C}_8$); y

con la condición opcional de que se excluyan los compuestos 1, 1c, 1d, 1e, 2, TP-1, A-1, 8, y 21.

10 En otro aspecto de esta modalidad R^a es H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), o alquilo $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$; R^7 o R^7 junto con R^4 es



15

donde

a es el punto de unión a R^7 ;

b es el punto de unión a R^4 ;

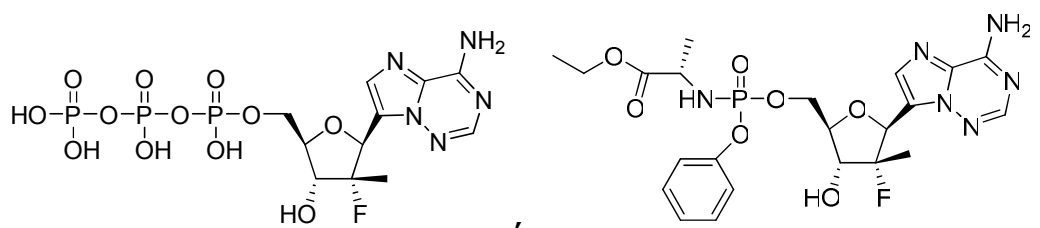
20 Ar es fenilo o naftilo, donde el fenilo y naftilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R^y es independientemente alquilo (C_1-C_8) o carbociclilo C_5-C_6 , donde el alquilo y carbociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R^{20} ;

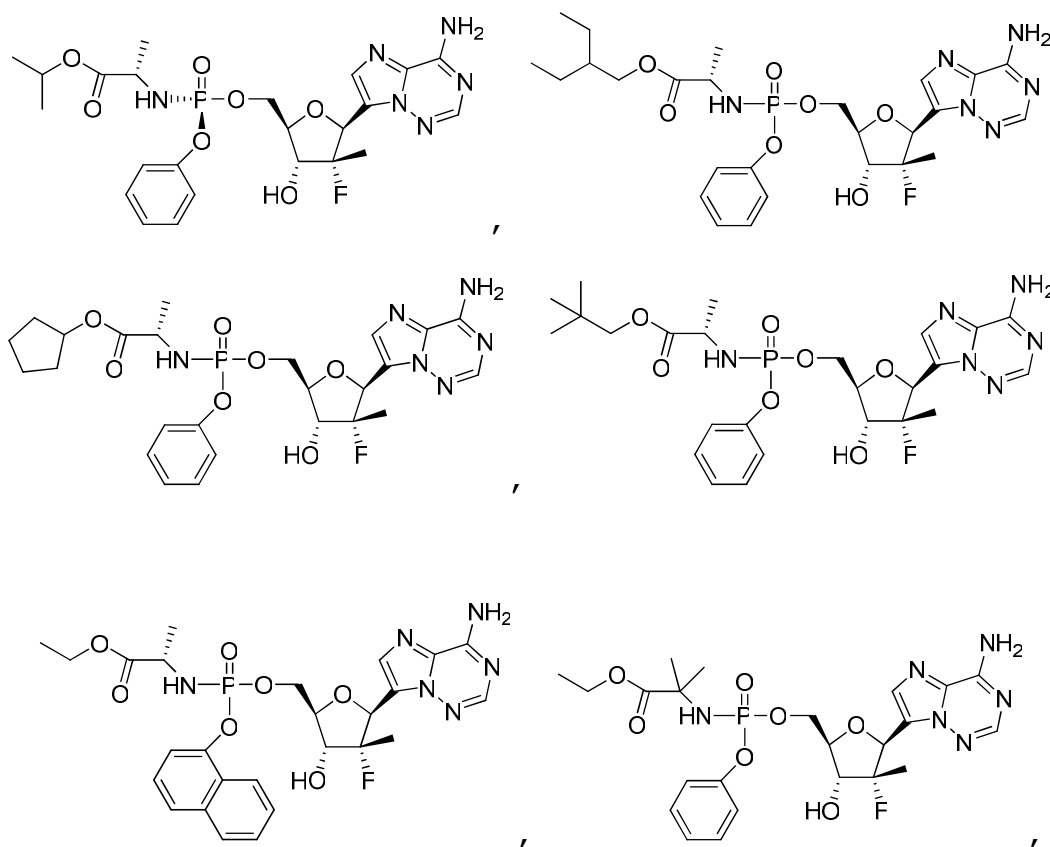
cada R es independientemente H, alquilo (C_1-C_6) o arilalquilo; y

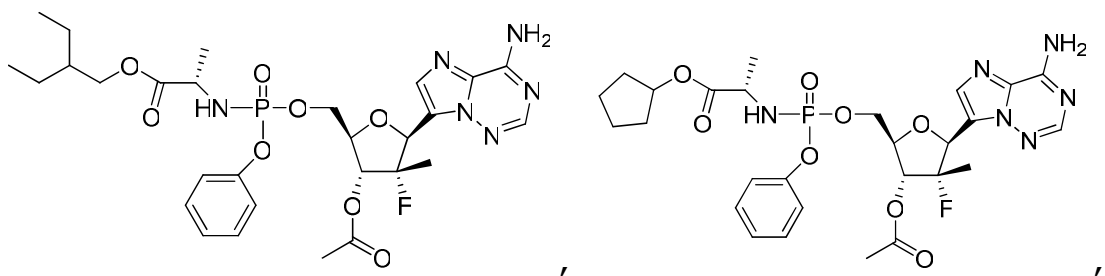
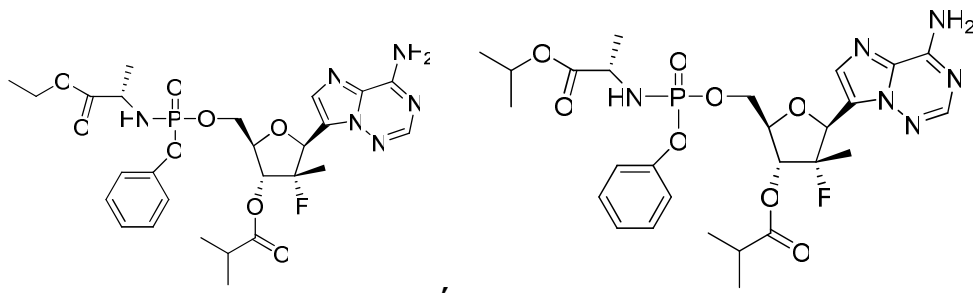
cada R^{20} es independientemente halógeno, CN, $N(R)_2$, OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -C(=O)R, -C(=O)OR, o C(=O) $N(R)_2$.

En otra modalidad, los compuestos de Fórmula IV-VI están representados por los compuestos que tienen la estructura:

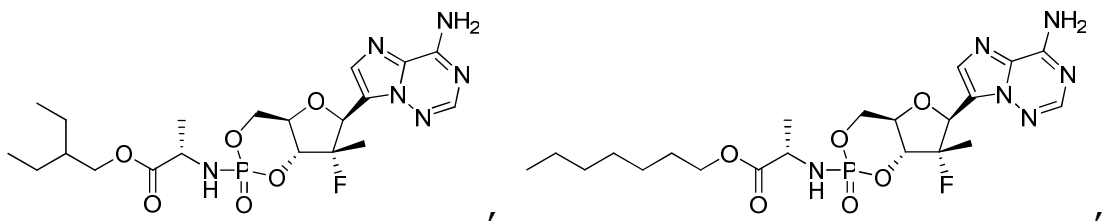
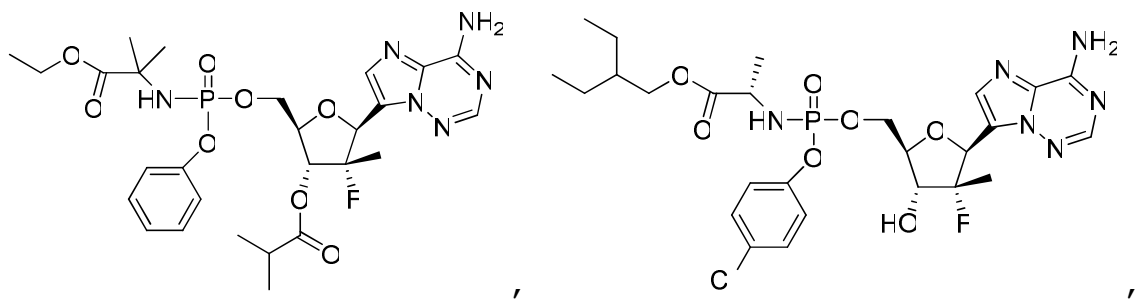
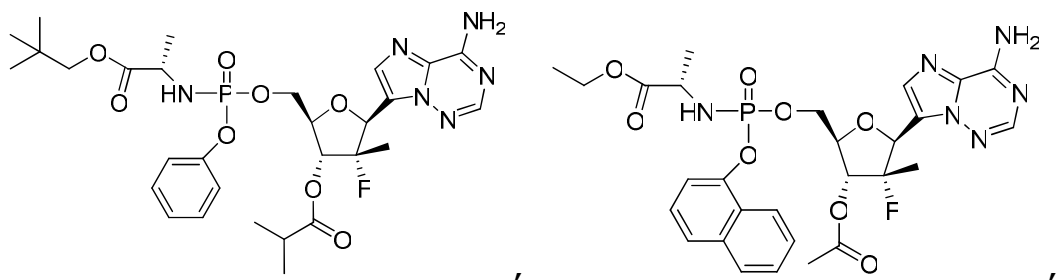


15

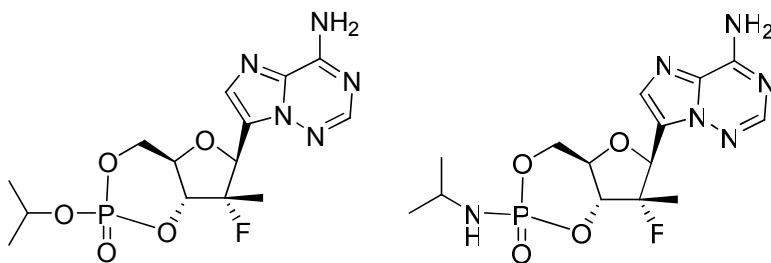
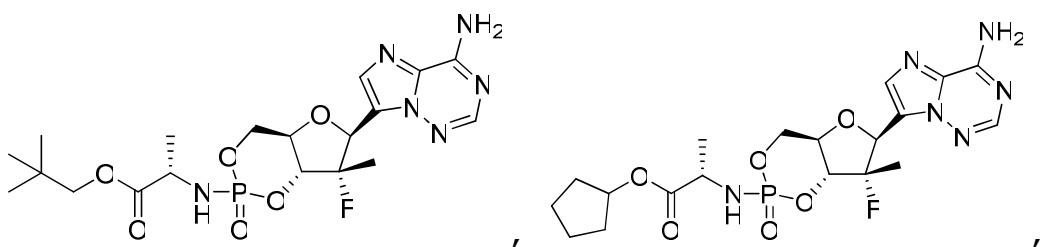




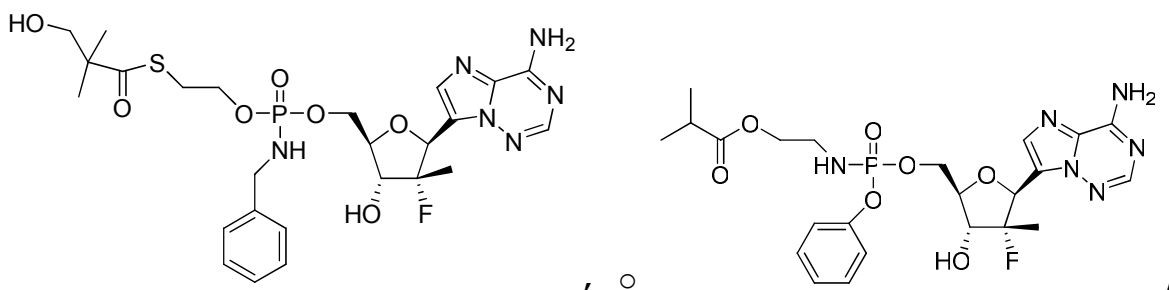
5



10

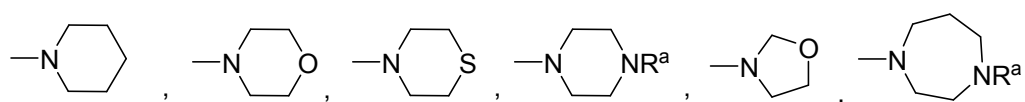


5



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 En una modalidad de las Fórmulas I-III y Fórmulas IV-VI, R^{11} o R^{12} es independientemente H, alquilo (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8), alquino (C_2-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C(=O)$ alquilo (C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo (C_1-C_8) o
- 15 arilalquilo (C_1-C_8). En otra modalidad, R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquiera de los átomos de carbono de dicho anillo heterocíclico puede remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto,
- 20 a modo de ejemplo y de modo no taxativo, el resto $-NR^{11}R^{12}$ puede ser representado por los heterociclos:



y

similares.

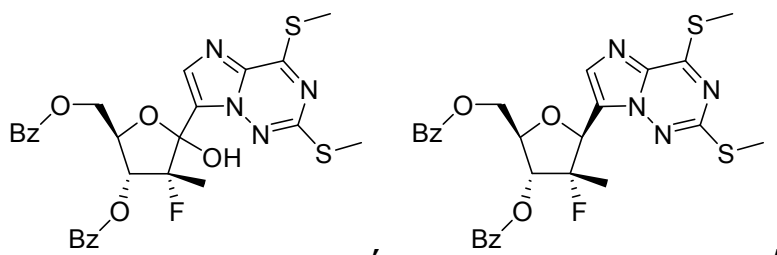
En otra modalidad de las Fórmulas I-III y Fórmulas IV-
 5 VI, cada R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es, independientemente,
 alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8) o
 arilalquilo(C_1-C_8), donde dicho alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-
 C_8), alquinilo(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) son,
 10 independientemente, opcionalmente sustituidos por uno o más
 halo, hidroxilo, CN, N_3 , $N(R^a)_2$ u OR^a . Por lo tanto, a modo de
 ejemplo y de modo no taxativo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden
 representar restos tales como $-CH(NH_2)CH_3$, $-CH(OH)CH_2CH_3$, $-$
 $CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-(CH_2)_2CH(N_3)CH_3$, $-(CH_2)_6NH_2$ y
 similares.

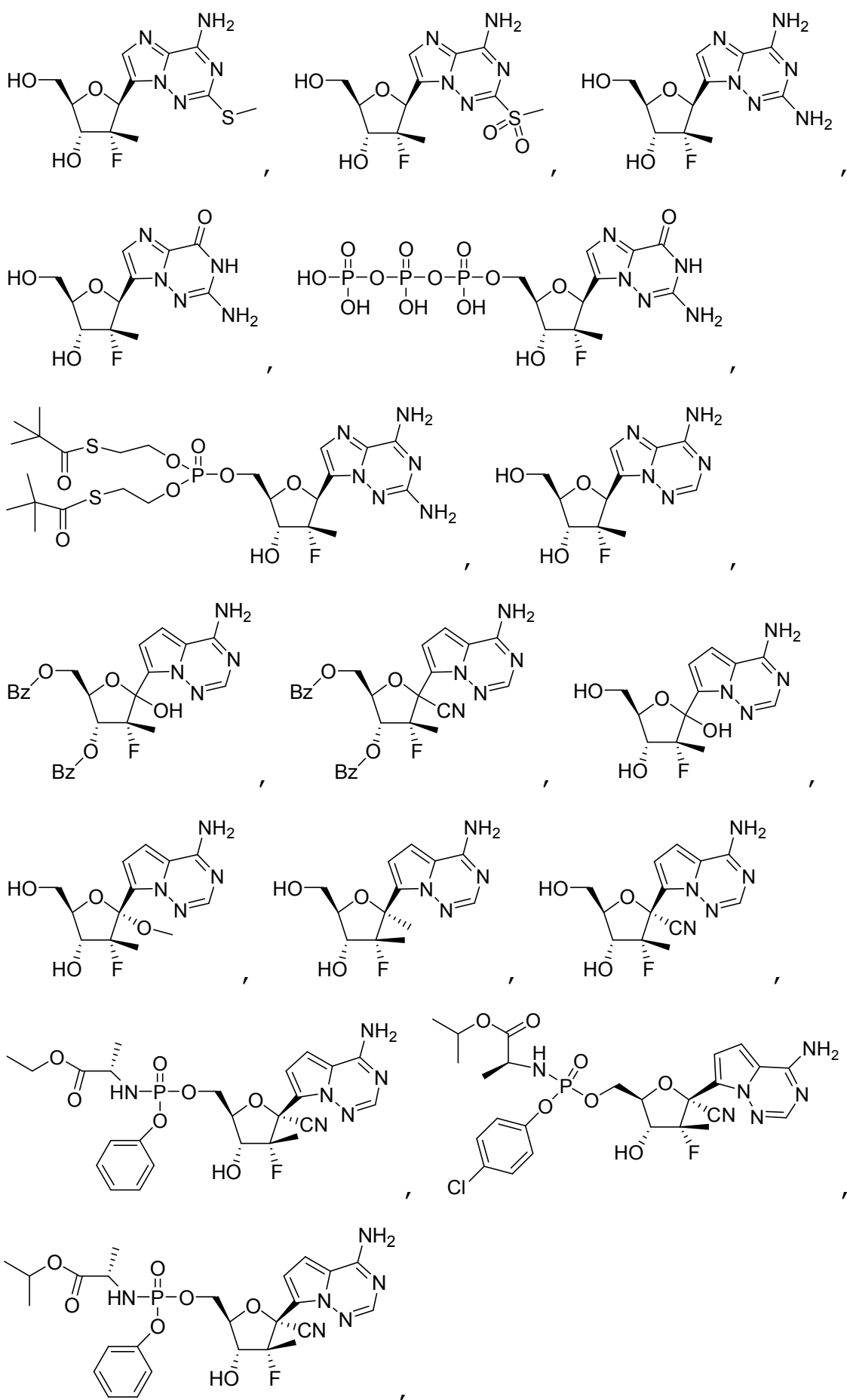
15

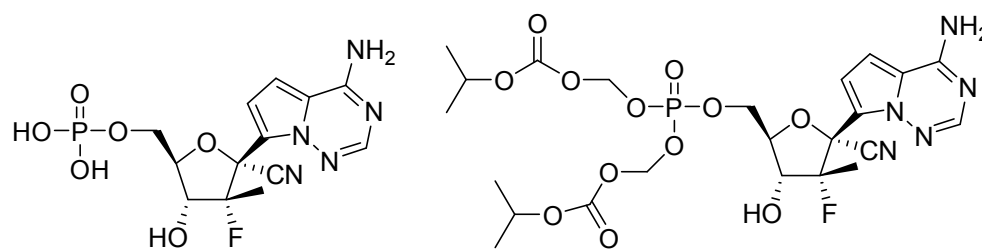
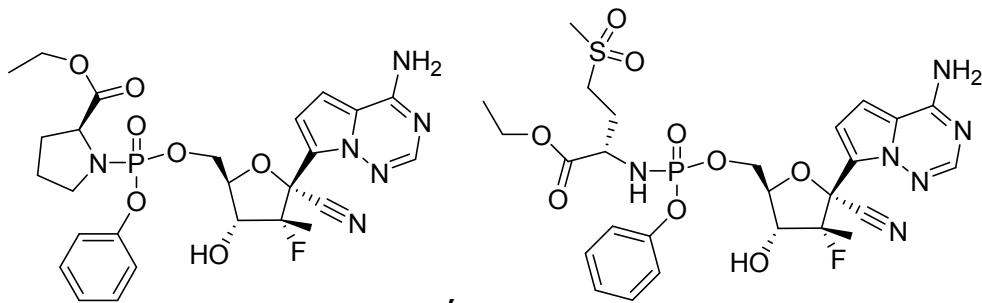
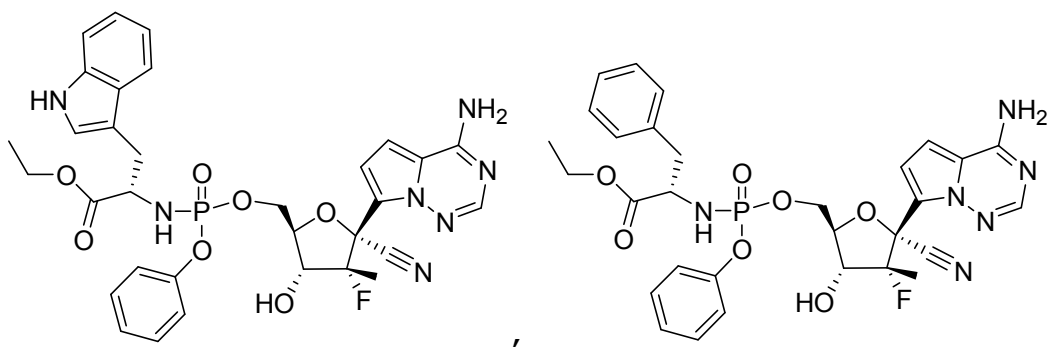
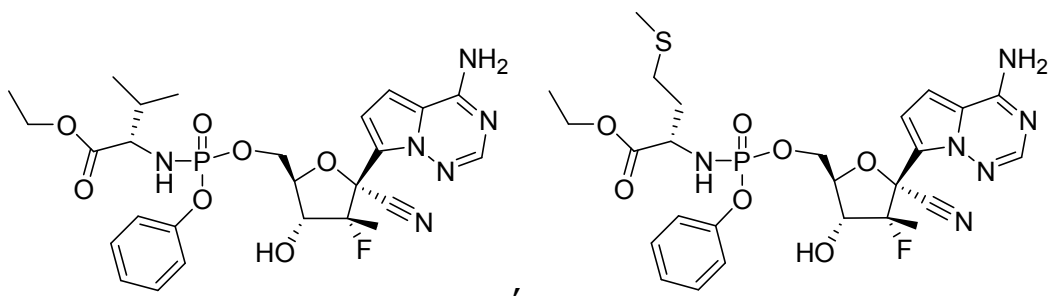
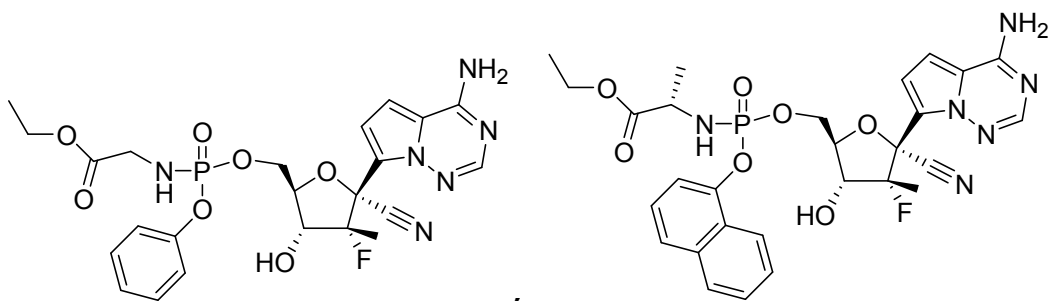
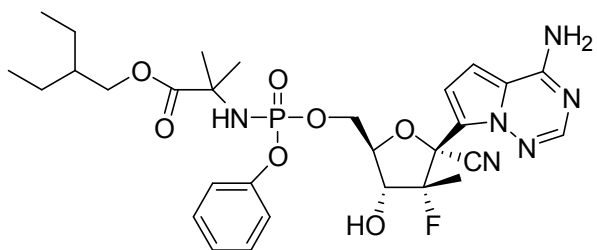
En otra modalidad de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI, R^3 ,
 R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} es alquilo(C_1-C_8) donde uno o más de los
 átomos de carbono que no están en el extremo terminal de cada
 alquilo(C_1-C_8) mencionado puede remplazarse opcionalmente con
 20 $-O-$, $-S-$ o $-NR^a-$. Por lo tanto, a modo de ejemplo y de modo
 no taxativo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} o R^{12} pueden representar restos
 tales como $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2SCH_3$, $-$
 $(CH_2)_6OCH_3$, $-(CH_2)_6N(CH_3)_2$ y similares.

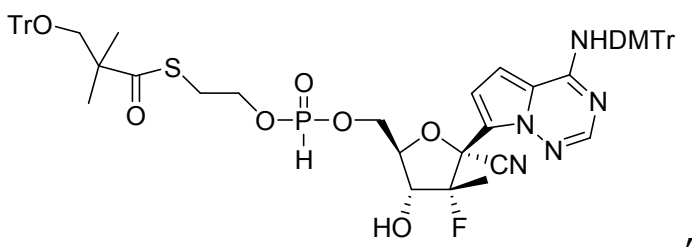
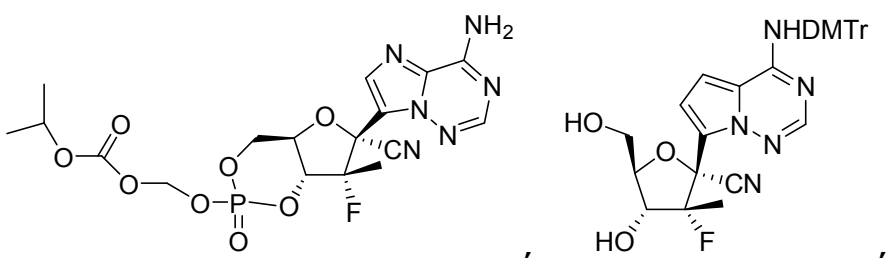
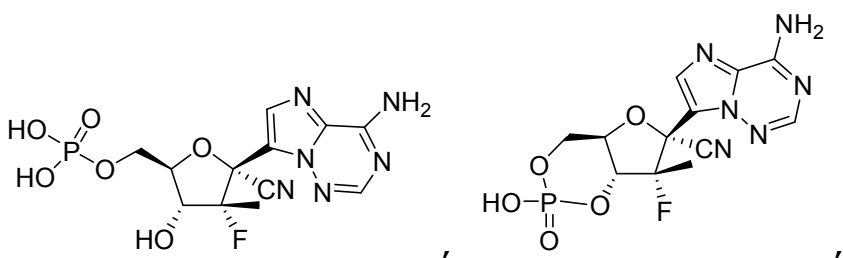
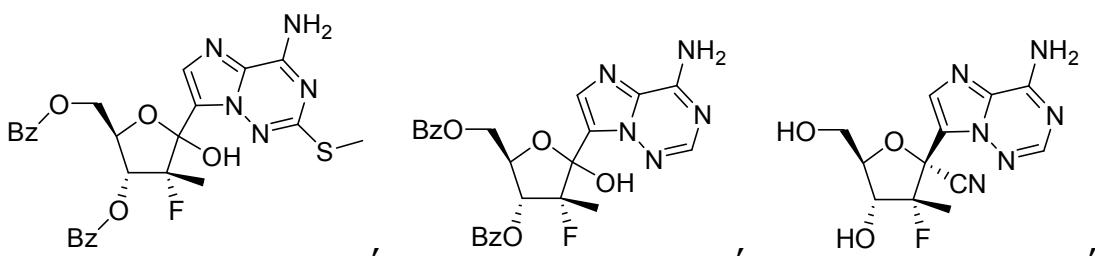
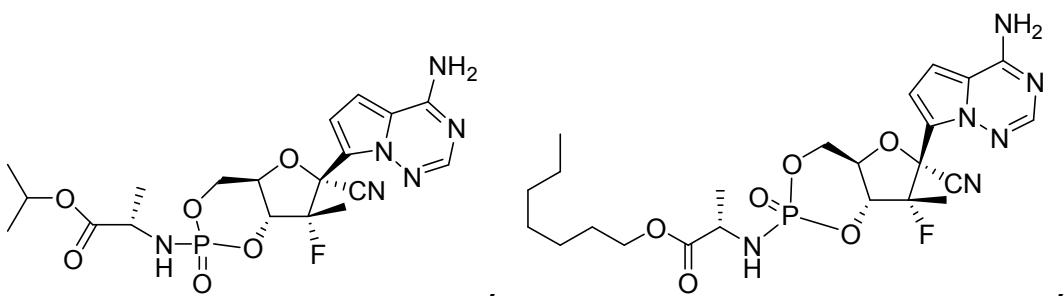
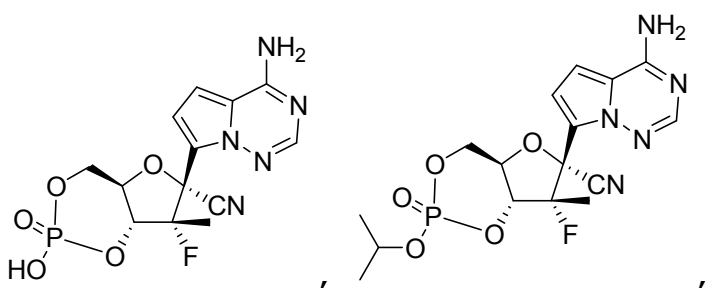
25

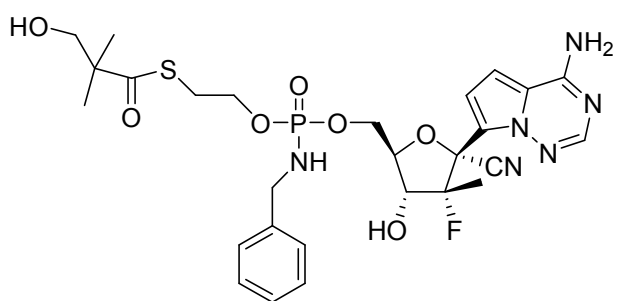
En otra modalidad, las Fórmulas I-III son un compuesto
 seleccionado del grupo que consisten en:



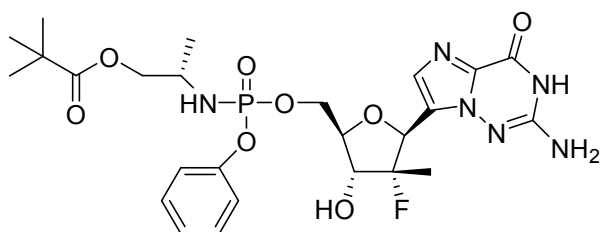




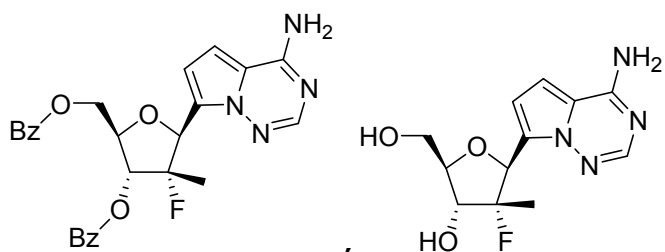




,

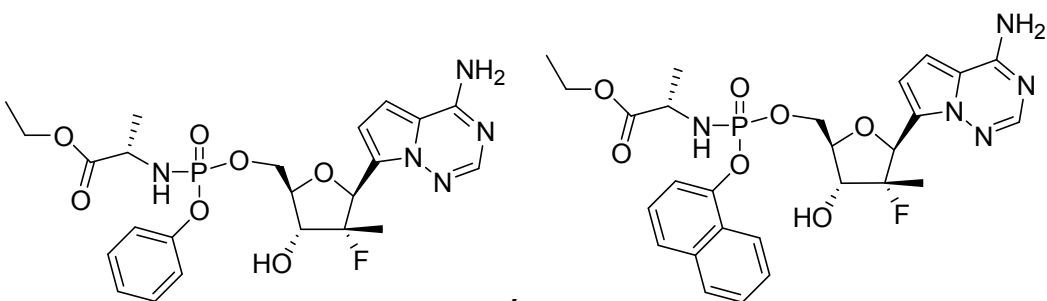


,



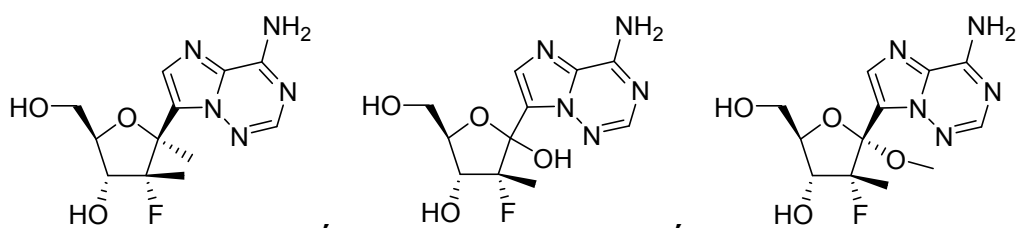
,

,



,

,

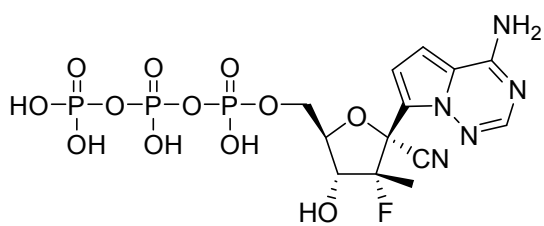


5

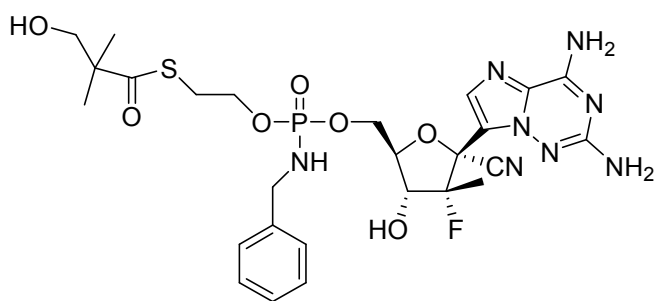
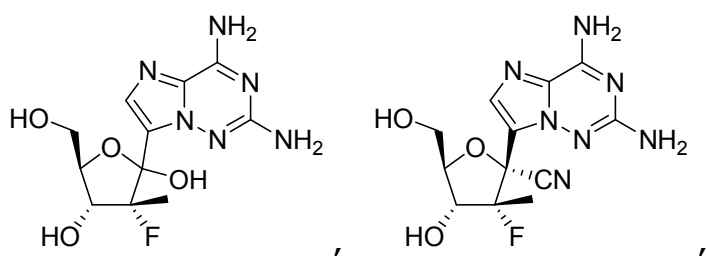
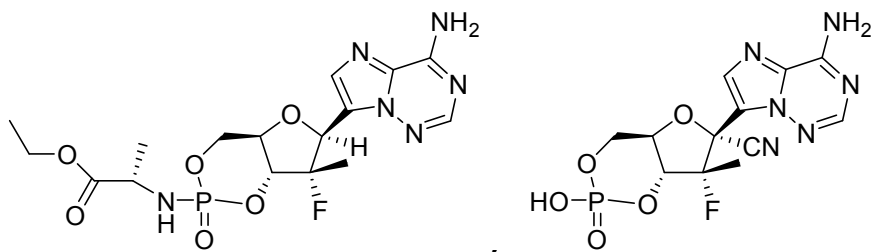
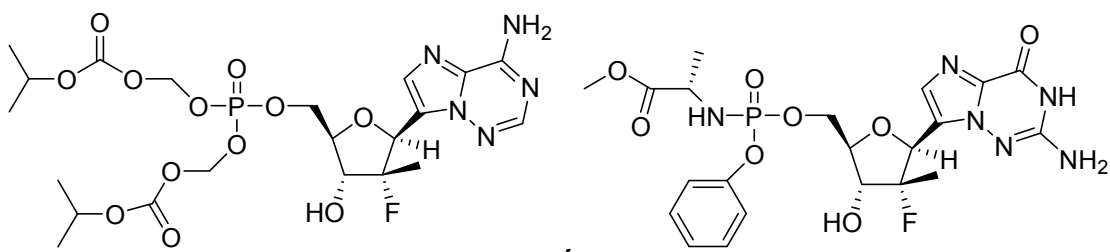
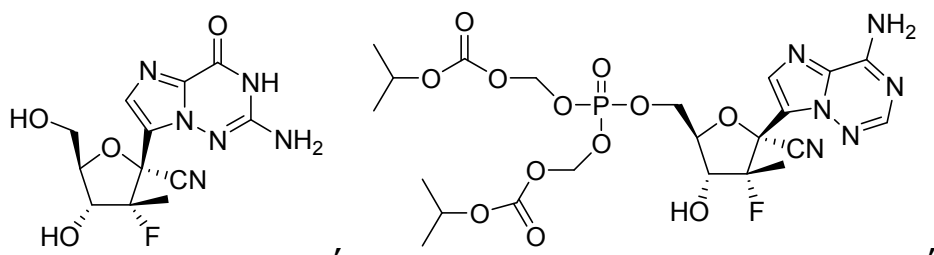
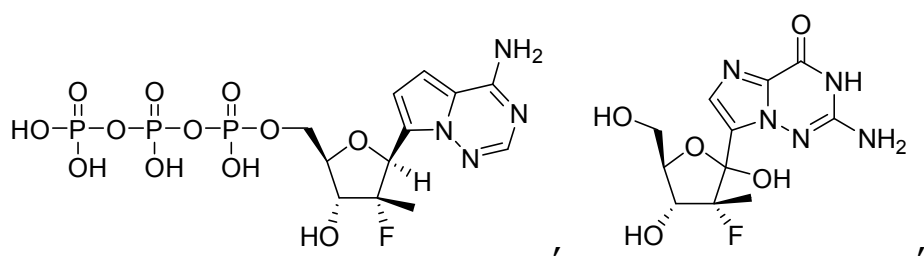
,

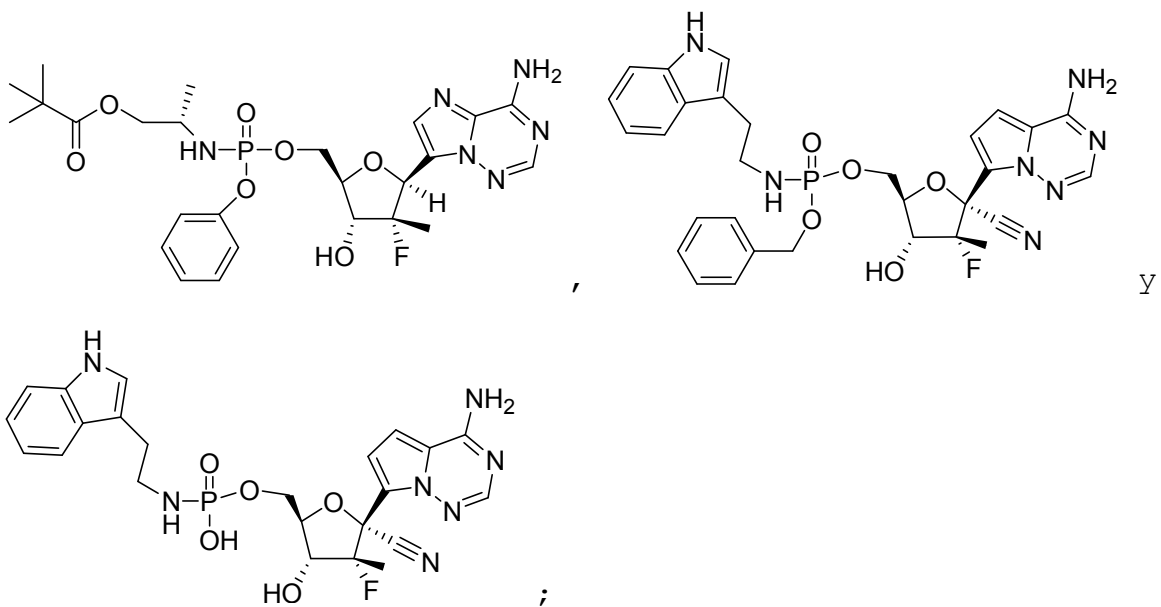
,

,



,

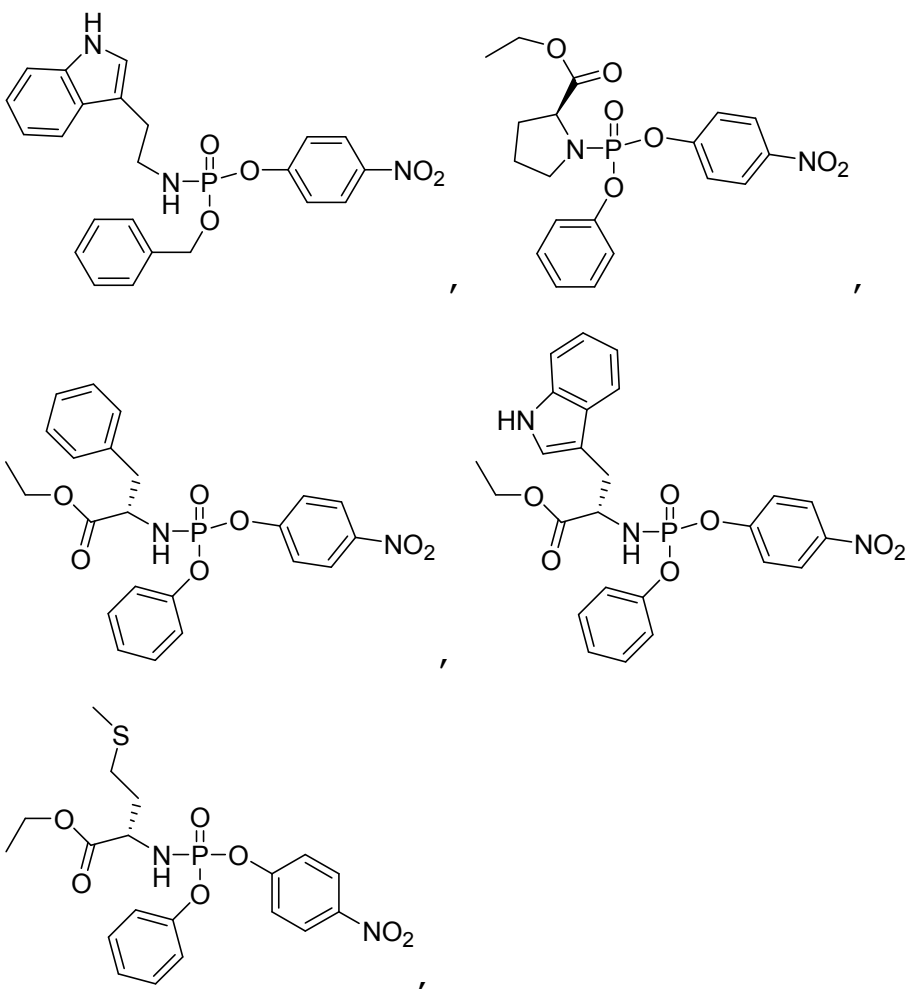




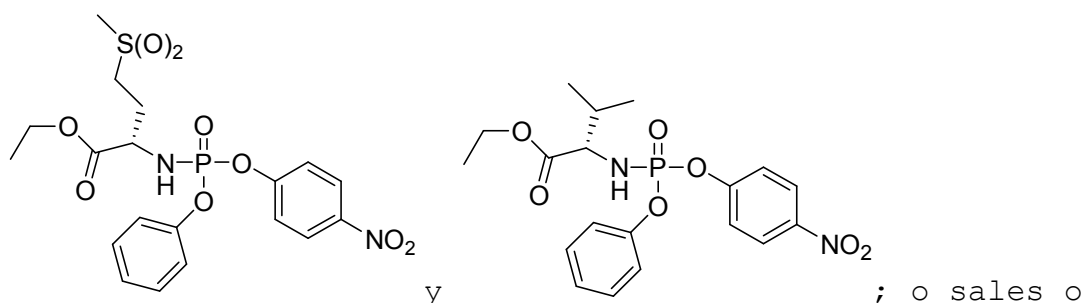
o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En otra modalidad, se proporciona un compuesto útil para la síntesis de los compuestos de la Fórmula I seleccionado del grupo que consiste en



10



ésteres del mismo.

DEFINICIONES

5

A menos que se indique lo contrario, se pretende que los siguientes términos y frases como se usan en la presente tengan los siguientes significados:

10

Cuando se utilizan marcas comerciales en la presente, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de esa marca comercial y el o los ingredientes farmacéuticos activos del producto de la marca comercial.

15

Como se utiliza en la presente, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la Fórmula I" significa un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De manera similar, con respecto a intermedios aislables, la frase "un compuesto de la Fórmula

20

(número)" significa un compuesto de esa fórmula y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

"Alquilo" es hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀), 1 a 8 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₈), o 1 a 6 átomos de carbono (es

decir, alquilo C_1-C_6). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo ($\underline{n}$ -Pr, $\underline{n}$ -propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo ($\underline{i}$ -Pr, $\underline{i}$ -propilo, $-CH(CH_3)_2$), 1-butilo ($\underline{n}$ -Bu, $\underline{n}$ -butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metilo-1-propilo ($\underline{i}$ -Bu, $\underline{i}$ -butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo ($\underline{s}$ -Bu, $\underline{s}$ -butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metilo-2-propilo ($\underline{t}$ -Bu, $\underline{t}$ -butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo ($\underline{n}$ -pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metilo-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metilo-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metilo-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metilo-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metilo-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metilo-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetilo-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetilo-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), y octilo ($-(CH_2)_7CH_3$).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula $-O$ -alquilo, en el cual un grupo alquilo, como se definió anteriormente, está unido a la molécula principal mediante un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C_1-C_6). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, de modo no taxativo, metoxi ($-O-CH_3$ o $-OMe$), etoxi ($-OCH_2CH_3$ o $-OEt$), t-butoxi ($-O-C(CH_3)_3$ o $-OtBu$) y similares.

"Haloalquilo" es un grupo alquilo, como se definió

anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo son remplazados con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{20}), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquilo C_1-C_{12}), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo C_1-C_6). Ejemplos de grupos haloalquilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ y similares.

"Alquenilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace doble sp^2 , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_8) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, etileno o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenilo ($-C_5H_7$) y 5-hexenilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinilo" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple sp , carbono-carbono. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_{20}), 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_8) o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquinilo adecuados incluyen, de modo no taxativo, acetilénico ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$) y similares.

"Alquilenos" se refieren a un radical hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes, de un alcano principal. Por ejemplo, un grupo alquilenos puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquilenos típicos incluyen, de modo no taxativo, metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-etilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-propilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$), 1,2-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,3-propilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y similares.

"Alquenilenos" se refieren a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alqueno principal. Por ejemplo, un grupo alquenilenos puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquenilenos típicos incluyen, de modo no taxativo, 1,2-etileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$).

"Alquinilenos" se refieren a un radical hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o dos diferentes de un alquino principal. Por ejemplo, un grupo alquinilenos puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono. Radicales alquinilenos típicos incluyen, de modo no taxativo,

acetileno ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), propargilo ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), y 4-pentinilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

"Amino" generalmente se refiere a un radical de
 5 nitrógeno el cual puede considerarse un derivado de amoníaco,
 que tiene la fórmula $-\text{N}(\text{X})_2$, donde cada "X" es
 independientemente H, alquilo sustituido o insustituido,
 carbociclilo sustituido o insustituido, heterociclilo
 sustituido o insustituido, etc. La hibridación del nitrógeno
 10 es aproximadamente sp^3 . Los tipos no taxativos de amino
 incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{alquilo})_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{carbociclilo})$,
 $-\text{N}(\text{heterociclilo})_2$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{arilo})_2$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{arilo})$,
 $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{carbociclilo})(\text{heterociclilo})$,
 15 $-\text{N}(\text{aril})(\text{heteroarilo})$, $-\text{N}(\text{alquil})(\text{heteroarilo})$, etc. El término
 "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con al
 menos un grupo alquilo. Ejemplos no taxativos de grupos amino
 incluyen $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{NH}(\text{fenilo})$, $-\text{N}(\text{fenilo})_2$, $-\text{NH}(\text{bencilo})$, $-\text{N}(\text{bencilo})_2$, etc.
 20 Alquilamino sustituido generalmente se refiere a grupos
 alquilamino, como se definieron anteriormente, en los cuales
 al menos un alquilo sustituido, como se define en la presente,
 está unido al átomo de nitrógeno del amino. Ejemplos no
 taxativos de alquilaminos sustituidos incluyen $-\text{NH}(\text{alquilen-}$
 25 $\text{C}(\text{O})-\text{OH})$, $-\text{NH}(\text{alquilen-}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})$, $-\text{N}(\text{alquilen-}\text{C}(\text{O})-\text{OH})_2$,
 $-\text{N}(\text{alquilen-}\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alquilo})_2$, etc.

"Arilo" significa un radical hidrocarburo aromático
 derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de
 30 un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático
 principal. Por ejemplo, un grupo arilo puede tener de 6 a 20

átomos de carbono, de 6 a 14 átomos de carbono o de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo típicos incluyen, de modo no taxativo, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenilo), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenilo y
5 similares.

"Arilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo terminal
10 o sp^3 , se remplaza con un radical arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. El grupo arilalquilo puede comprender de 7 a 20 átomos de carbono, por
15 ejemplo, el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un
20 átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se remplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente y la porción alquenilo
25 del arilalquenilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. El grupo arilalquenilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se
 5 reemplaza con un radical arilo. La porción arilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos arilo descritos en la presente y la porción alquinilo del arilalquinilo puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. El grupo
 10 arilalquinilo puede comprender de 8 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, el resto alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto arilo tiene de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "sustituido" con respecto a alquilo,
 15 alquilenos, arilo, arilalquilo, alcoxi, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, etc., por ejemplo, "alquilo sustituido", "alquilenos sustituido", "arilo sustituido", "arilalquilo sustituido", "heterociclilo sustituido" y "carbociclilo sustituido", a menos que se indique lo
 20 contrario, significa alquilo, alquilenos, arilo, arilalquilo, heterociclilo, carbociclilo respectivamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con un sustituyente que no sea hidrógeno. Sustituyentes típicos incluyen, de modo no taxativo, $-X$, $-R^b$,
 25 $-O^-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^b_2$, $-N^+R^b_3$, $=NR^b$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R^b$, $-OC(=O)R^b$, $-NHC(=O)NR^b_2$, $-S(=O)_2^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R^b$, $-OS(=O)_2OR^b$, $-S(=O)_2NR^b_2$, $-S(=O)R^b$, $-OP(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(OR^b)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-C(=O)R^b$, $-C(=O)X$, $-C(S)R^b$,
 30 $-C(O)OR^b$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)SR^b$, $-C(S)SR^b$, $-C(O)NR^b_2$, $-C(S)NR^b_2$, $-C(=NR^b)NR^b_2$, donde cada X es independientemente un

halógeno: F, Cl, Br o I; y cada R^b es independientemente H, alquilo, arilo, arilalquilo, un heterociclo o un grupo protector o resto profármaco. Los grupos alquilenos, alquilenilo y alquinileno también pueden sustituirse de
5 manera similar. A menos que se indique lo contrario, cuando el término "sustituido" se utiliza junto con grupos tales como arilaquilo, los cuales tienen dos o más restos capaces de sustitución, los sustituyentes pueden unirse al resto arilo, al resto alquilo, o a ambos.

10

El término "profármaco" tal como se usa en la presente se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera el fármaco, es decir, el ingrediente activo, como resultado de una o más reacciones químicas
15 espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es un análogo modificado covalentemente o una forma latente de un compuesto terapéuticamente activo.

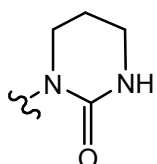
20

El experto en la técnica reconocerá que los sustituyentes y otros restos de los compuestos de las Fórmulas I-III y Fórmula IV-VI deben seleccionarse para proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil el cual puede formularse en
25 una composición farmacéutica aceptablemente estable. Las definiciones y sustituyentes para diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran en la presente. Debe entenderse por el experto en la técnica que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes
30 descritos anteriormente no debería dar como resultado una especie o compuesto inoperable. "Especies o compuestos

inoperables" significa estructuras de compuestos que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que se conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el
5 aislamiento y formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

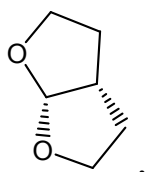
"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo donde uno o más átomos de carbono han sido remplazados con un
10 heteroátomo, tal como, O, N o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula principal se remplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), una amina (por ej.,
15 $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.) o un grupo tioalquilo (por ej., $-\text{SCH}_3$). Si un átomo de carbono que no es del extremo terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula principal se remplaza con un heteroátomo (por ej., O, N, o S) los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquiléter
20 (por ej., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquilamina (por ej., $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un tioalquiléter (por ej., $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono del extremo terminal del grupo alquilo se remplaza con un heteroátomo (por ejemplo, O, N o S), los grupos heteroalquilo resultantes son,
25 respectivamente, un grupo hidroxialquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un grupo aminoalquilo (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) o un grupo alquiltiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Un grupo heteroalquilo puede tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de
30 carbono. Un grupo heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa un grupo heteroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en la presente incluye a modo de ejemplo y no de modo taxativo aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, Nueva York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, 1950 a la fecha), en particular los tomos 13, 14, 16, 19 y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una modalidad específica de la invención "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define en la presente, donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono han sido remplazados con un heteroátomo (por ejemplo O, N o S). Los términos "heterociclo" o "heterociclilo" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Los heterociclilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente entre ellos grupos carbonilo. Un ejemplo no taxativo de heterociclilo sustituido con carbonilo es:



Los ejemplos de heterociclos incluyen, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, piridilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo (piperidilo), tiazolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo oxidado con azufre, pirimidinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, tianaftalenilo,

indolilo, indolenilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
 benzimidazolilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo,
 2-pirrolidonilo, pirrolinilo, tetrahidrofuranilo,
 tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo,
 5 decahydroquinolinilo, octahydroisoquinolinilo, azocinilo,
 triazinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo,
 tienilo, tiantrenilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo,
 xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, isotiazolilo,
 isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, indolizininilo,
 10 isoindolilo, 3H-indolilo, 1H-indazolilo, purinilo, 4H-
 quinolizininilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo,
 quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo,
 carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo,
 pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
 15 furazanilo, fenoxazinilo, isocromanilo, cromanilo,
 imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo,
 piperazinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinuclidinilo,
 morfolinilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo,
 oxindolilo, benzoxazolinilo, isatinoilo y bis-
 20 tetrahidrofuranilo:



A modo de ejemplo y de forma no taxativa, los
 heterociclos unidos por carbono están unidos en la posición
 25 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de
 una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la
 posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5
 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o
 tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol

o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Aun más típicamente, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo y no taxativamente, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina. Aun más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azeteditilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

"Heterocicliclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono del extremo terminal o sp^3 , se remplaza con un radical heterocicliclilo (es decir, un resto heterocicliclilo-alquilenos). Los grupos heterocicliclilalquilo típicos incluyen, de modo no taxativo, heterocicliclilo-CH₂, 2-(heterocicliclil)etan-1-ilo y similares,

donde la porción "heterociclilo" incluye cualquiera de los grupos heterociclicos descritos anteriormente, incluyendo los descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo

5 heterociclilo puede unirse a la porción alquilo del heterociclilalquilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquilo comprende de 3 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la

10 porción alquilo del grupo arilalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a modo de ejemplo y no taxativamente, heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como

15 tiazolilmetilo, 2-tiazoliletan-1-ilo, imidazolilmetilo, oxazolilmetilo, tiadiazolilmetilo, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno tales como piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo, piridinilmetilo, piridizilmetilo, pirimidilmetilo,

20 pirazinilmetilo, etc.

"Heterociclilalquenilo" se refiere a un radical alquenilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono

25 del extremo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 , se remplacea con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquenileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo

30 aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenilo del grupo

heterociclilalquenilo incluye cualquiera de los grupos alquenilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a la porción alquenilo del heterociclilalquenilo mediante un
5 enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquenilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenilo del grupo heterociclilalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el
10 resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquinilo" se refiere a un radical alquinilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono
15 del extremo terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , se reemplaza con un radical heterociclilo (es decir, un resto heterociclilo-alquinileno). La porción heterociclilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos heterociclilo descritos en la presente, incluyendo
20 aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinilo del grupo heterociclilalquinilo incluye cualquiera de los grupos alquinilo descritos en la presente. Un experto en la técnica también entenderá que el grupo heterociclilo puede unirse a
25 la porción alquinilo del heterociclilalquinilo mediante un enlace carbono-carbono o un enlace carbono-heteroátomo, siempre que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclilalquinilo comprende de 4 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinilo del grupo
30 heterociclilalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono y el resto heterociclilo tiene de 2 a 14 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un heterociclilo aromático que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no taxativos de heteroátomos adecuados que pueden incluirse en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos no taxativos de anillos heteroarilos incluyen todos aquellos anillos aromáticos enumerados en la definición de "heterociclilo", incluyendo piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, etc.

"Carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo), parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalcadienilo, etc.) o aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbonos como un biciclo y hasta alrededor de 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos del anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos del anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen de 7 a 12 átomos del anillo, por ejemplo, dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] o 9 o 10 átomos del anillo dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6] o anillos espiro fusionados. Ejemplos no taxativos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo y fenilo. Ejemplos no taxativos de carbociclos bicíclicos incluyen naftilo, tetrahidronaftaleno y decalina.

"Carbociclilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se remplaza con un radical carbociclilo como se describe en la presente. Ejemplos típicos, pero no taxativos de grupos carbociclilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

"Arilheteroalquilo" se refiere a un heteroalquilo como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede estar unido a un átomo de carbono o a un heteroátomo) ha sido remplazado con un grupo arilo como se define en la presente. Los grupos arilo pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquilo o a un heteroátomo del grupo heteroalquilo, siempre que el grupo arilheteroalquilo resultante proporcione un resto químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquilo puede tener las fórmulas generales -alquilen-O-arilo, -alquilen-O-alquileno-arilo, -alquilen-NH-arilo, -alquilen-NH-alquileno-arilo, -alquilen-S-arilo, -alquilen-S-alquileno-arilo, etc. Además, cualquiera de los restos alquileno en las fórmulas generales anteriores pueden estar sustituidos adicionalmente por cualquiera de los sustituyentes definidos o ejemplificados en la presente.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido remplazado con un grupo heteroarilo como se define en la presente. Ejemplos no taxativos de heteroarilalquilo incluyen -CH₂-piridinilo, -CH₂-pirrolilo, -CH₂-oxazolilo,

-CH₂-indolilo, -CH₂-isoindolilo, -CH₂-purinilo, -CH₂-furanilo,
 -CH₂-tienilo, -CH₂-benzofuranilo, -CH₂-benzotiofenilo,
 -CH₂-carbazolilo -CH₂-imidazolilo, -CH₂-tiazolilo,
 -CH₂-isoxazolilo, -CH₂-pirazolilo, -CH₂-isotiazolilo,
 5 -CH₂-quinolilo, -CH₂-isoquinolilo, -CH₂-piridazilo,
 -CH₂-pirimidilo, -CH₂-pirazilo, -CH(CH₃)-piridinilo,
 -CH(CH₃)-pirrolilo, -CH(CH₃)-oxazolilo, -CH(CH₃)-indolilo,
 -CH(CH₃)-isoindolilo, -CH(CH₃)-purinilo, -CH(CH₃)-furanilo,
 -CH(CH₃)-tienilo, -CH(CH₃)-benzofuranilo,
 10 -CH(CH₃)-benzotiofenilo, -CH(CH₃)-carbazolilo,
 -CH(CH₃)-imidazolilo, -CH(CH₃)-tiazolilo,
 -CH(CH₃)-isoxazolilo, -CH(CH₃)-pirazolil,
 -CH(CH₃)-isotiazolilo, -CH(CH₃)-quinolilo, -CH(CH₃)-
 isoquinolilo, -CH(CH₃)-piridazilo, -CH(CH₃)-pirimidilo,
 15 -CH(CH₃)-pirazilo, etc.

El término "sustituido opcionalmente" con relación a un
 resto particular del compuesto de las Fórmula I-III y Fórmula
 IV-VI (por ejemplo, un grupo arilo opcionalmente sustituido)
 20 se refiere a un resto donde todos los sustituyentes son
 hidrógeno o donde uno o más de los hidrógenos del resto puede
 ser remplazado por sustituyentes tales como los enumerados en
 la definición de "sustituido" o como se indique de otra
 manera.

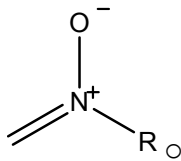
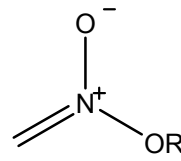
25

El término "opcionalmente remplazado" con relación a un
 resto particular del compuesto de las Fórmula I-III y Fórmula
 IV-VI (por ejemplo, los átomos de carbono de dicho
 alquilo(C₁-C₈) puede remplazarse opcionalmente por -O-, -S- o
 30 -NR^a-) significa que uno o más de los grupos metileno del

alquilo(C₁-C₈) puede remplazarse por 0, 1, 2 o más de los grupos especificados (por ejemplo, -O-, -S- o -NR^a-).

El término "átomo o átomos de carbono que no son del extremo terminal" con relación a un resto alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquilenilo o alquilenilo se refiere a los átomos de carbono en el resto que intervienen entre el primer átomo de carbono del resto y el último átomo de carbono en el resto. Por lo tanto, a modo de ejemplo y no taxativo, en el resto alquilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃ o resto alquilenilo -CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂- los átomos C* se considerarían átomos de carbono que no son del extremo terminal.

Determinadas alternativas Y e Y¹ son óxidos de nitrógeno tales como ⁺N(O)(R) o ⁺N(O)(OR). Estos óxidos de nitrógeno, como se muestran en la presente unidos a un átomos de carbono, también pueden representarse por grupos separados

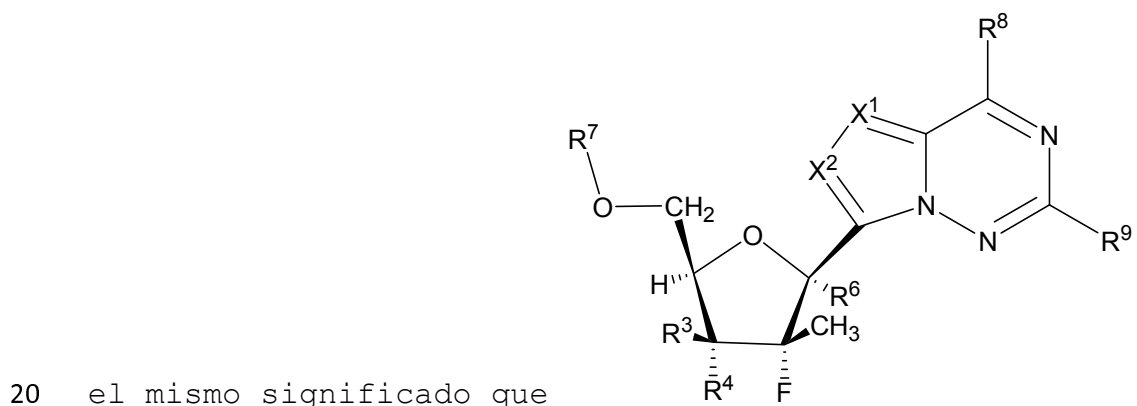
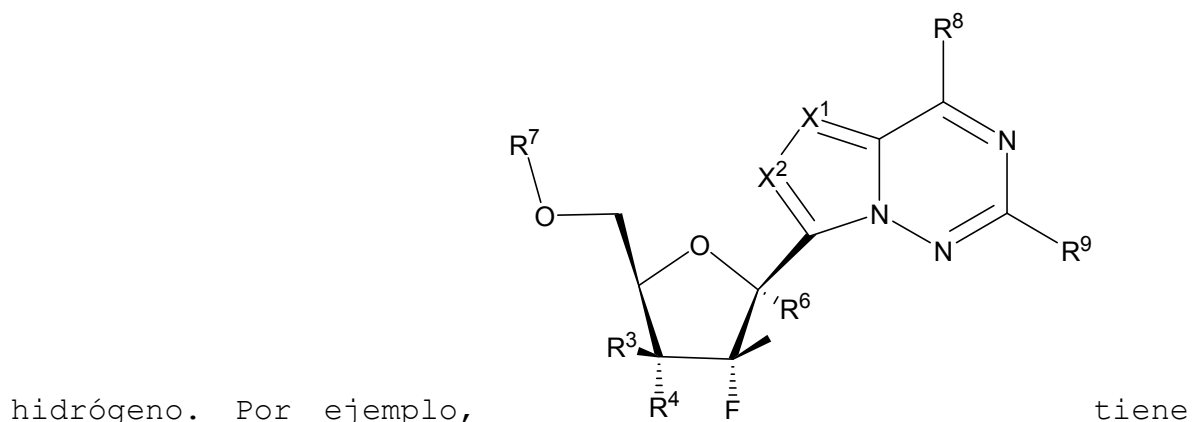
por cargas tales como  , respectivamente y se pretende sean equivalentes a las representaciones antes mencionadas para los fines de describir esta invención.

"Enlace" o "unión" significa un resto químico que comprende un enlace covalente o una cadena de átomos. Los enlaces incluyen unidades repetitivas de alquiloxi (por ejemplo, polietilenoxi, PEG, polimetilenoxi) y alquilamino (por ejemplo, polietilenamino, JeffamineTM); y éster diácido y amidas, incluyendo succinato, succinamida, diglicolato, malonato y caproamida.

Los términos tales como "ligado por oxígeno", "ligado por nitrógeno", "ligado por carbono", "ligado por azufre" o "ligado por fósforo" significa que si un enlace entre dos restos puede formarse usando más de un tipo de átomo en un resto, entonces el enlace formado entre los restos se forma a través del átomo especificado. Por ejemplo, un aminoácido ligado por nitrógeno estaría enlazado a través de un átomo de nitrógeno del aminoácido en vez de a través de un átomo de oxígeno o carbono del aminoácido.

10

A menos que se especifique lo contrario, se pretende que los átomos de carbono de los compuestos de la Fórmula I-III y Fórmula IV-VI tengan una valencia de cuatro. En algunas representaciones de estructuras químicas donde los átomos de carbono no tienen una cantidad suficiente de variables unidas para producir una valencia de cuatro, debería asumirse que los sustituyentes de carbono restantes que se necesitan para proporcionar una valencia de cuatro son



20

"Grupo protector" se refiere a un resto de un compuesto que enmascara o altera las propiedades de un grupo funcional o las propiedades del compuesto en su conjunto. La subestructura química de un grupo protector varía ampliamente. Una de las funciones de un grupo protector es servir como intermediario en la síntesis del fármaco principal. Los grupos protectores químicos y estrategias de protección/desprotección son conocidos en la técnica. Véase:

10 "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991. Los grupos protectores son a menudo utilizados para enmascarar la reactividad de determinados grupos funcionales, para asistir en la eficacia de las reacciones químicas deseadas, por ejemplo, fabricar y romper enlaces químicos de forma ordenada y planificada. La protección de grupos funcionales de un compuesto altera otras propiedades físicas además de la reactividad del grupo funcional protegido, tal como la polaridad, lipofilicidad (hidrofobicidad) y otras propiedades

15 que pueden medirse mediante herramientas analíticas comunes. Los intermedios protegidos químicamente pueden ser en sí mismos biológicamente activos o inactivos.

Los compuestos protegidos pueden exhibir también propiedades alteradas, y en algunos casos, propiedades optimizadas *in vitro* e *in vivo*, tal como el pasaje a través de membranas celulares y la resistencia a la degradación o al secuestro enzimático. En este carácter, los compuestos protegidos con los efectos terapéuticos deseados pueden denominarse profármacos. Otra función de un grupo protector es convertir el fármaco principal en un profármaco, mediante

25

30

lo cual el fármaco principal se libera luego de la conversión del profármaco *in vivo*. Debido a que los profármacos activos pueden absorberse de manera más efectiva que el fármaco principal, los profármacos pueden poseer mayor potencia *in vivo* que el fármaco principal. Los grupos protectores se quitan *in vitro*, en el caso de los intermedios químicos, o *in vivo*, en el caso de los profármacos. Con los intermedios químicos no es particularmente importante que los productos resultantes después de la desprotección, por ejemplo, alcoholes, sean fisiológicamente aceptables, aunque en general es más deseable si los productos son inocuos desde el punto de vista farmacológico.

“Resto profármaco” significa un grupo funcional lábil que se separa del compuesto inhibidor activo durante el metabolismo, sistemáticamente, dentro de una célula, mediante hidrólisis, escisión enzimática o mediante algún otro proceso (Bundgaard, Hans, “Design and Application of Prodrugs” en Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, págs. 113-191). Las enzimas que son capaces de un mecanismo de activación enzimática con los compuestos de profármaco de fosfonato de la invención incluyen, de modo no taxativo, amidasas, esterases, enzimas microbianas, fosfolipasas, colinesterasas y fosfasas. Los restos profármaco pueden servir para potenciar la solubilidad, absorción y lipofilicidad para optimizar la administración, biodisponibilidad y eficacia del fármaco.

Un resto profármaco puede incluir un metabolito activo o un fármaco en sí mismo.

Ejemplos de restos profármaco incluyen los aciloximetil ésteres $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{30}$ y aciloximetil carbonatos $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ sensibles o lábiles de forma hidrolítica donde R^{30} es alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido. El aciloxialquil éster fue utilizado como una estrategia de profármaco para ácidos carboxílicos y luego fue aplicado a fosfatos y fosfonatos por Farquhar et ál (1983) *J. Pharm. Sci.* 72: 324; también las patentes estadounidenses N° 4816570, 4968788, 5663159 y 5792756. En determinados compuestos de la invención, un resto profármaco es parte de un grupo fosfato. El aciloxialquil éster puede utilizarse para administrar ácidos fosfóricos a través de membranas celulares y para potenciar la biodisponibilidad oral. Una variante cercana del aciloxialquil éster, el alcoxicarboniloxialquil éster (carbonato), también puede potenciar la biodisponibilidad oral como un resto profármaco en los compuestos de las combinaciones de la invención. Un ejemplo de aciloximetil éster es pivaloiloximetoxi, (POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$. Un ejemplo de resto profármaco de aciloximetil carbonato es pivaloiloximetilcarbonato (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$.

El grupo fosfato puede ser un resto profármaco de fosfato. El resto profármaco puede ser sensible a hidrólisis, tal como, de modo no taxativo, aquellos que comprenden un grupo pivaloiloximetil carbonato (POC) o POM. De manera alternativa, el resto profármaco puede ser sensible a escisión enzimática potenciada, tal como un grupo éster de lactato o éster de fosfonamido.

Se indica que los ésteres arílicos de grupos fósforo, especialmente ésteres fenílicos, potencian la biodisponibilidad oral (DeLambert et ál (1994) *J. Med. Chem.* 37: 498). Los ésteres fenílicos que contienen un éster
5 carboxílico en posición orto respecto al fosfato también han sido descritos (Khamnei and Torrence, (1996) *J. Med. Chem.* 39:4109-4115). Se indica que los ésteres bencílicos generan el ácido fosfórico principal. En algunos casos, los sustituyentes en las posiciones orto- o para- puede acelerar
10 la hidrólisis. Los análogos bencílicos con un fenol acilado o un fenol alquilado pueden generar el compuesto fenólico a través de la acción de enzimas, por ejemplo, esterasas, oxidasas, etc., las cuales a su vez se someten a escisión en el enlace bencílico C-O para generar el ácido fosfórico y el
15 intermedio de metida de quinona. Ejemplos de esta clase de profármacos son descritos por Mitchell et ál (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345; Brook et ál WO 91/19721. Aun otros profármaco bencílicos han sido descritos que contienen un grupo que contiene éster carboxílico unido al metileno
20 bencílico (Glazier et ál WO 91/19721). Se indica que los profármacos que contienen tio son útiles para la administración intracelular de fármacos de fosfonato. Estos proésteres contienen un grupo etiltio en el cual el grupo tiol es esterificado con un grupo acilo o combinado con otro
25 grupo tiol para formar un disulfuro. La desesterificación o reducción del disulfuro genera el intermedio tio libre el cual posteriormente se reduce a ácido fosfórico y episulfuro (Puech et ál (1993) *Antiviral Res.*, 22: 155-174; Benzaria et ál (1996) *J. Med. Chem.* 39: 4958). Los ésteres de fosfonato
30 cíclicos también han sido descritos como profármacos de los compuestos que contienen fósforo (Erion et ál, patente

estadounidense N° 6312662).

Debe destacarse que todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas racémicas, tautómeros, polimorfos, pseudopolimorfos de compuestos dentro del alcance de la
5 Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se ven comprendidos por la presente invención. Todas las mezclas de dichos enantiómeros y diastereómeros se encuentran
10 dentro del alcance de la presente invención.

Un compuesto de las Fórmula I-III y Fórmula IV-VI y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como polimorfos o pseudopolimorfos diferentes. Como se utiliza en
15 la presente, polimorfismo cristalino significa la capacidad de un compuesto cristalino de existir en diferentes estructuras cristalinas. El polimorfismo cristalino puede resultar de diferencias en el embalaje del cristal (polimorfismo del embalaje) o diferencias en el embalaje
20 entre diferentes confórmeros de la misma molécula (polimorfismo conformacional). Como se utiliza en la presente, pseudopolimorfismo cristalino significa la capacidad de un hidrato o solvato de un compuesto de existir en diferentes estructuras cristalinas. Los pseudopolimorfos
25 de la presente invención pueden existir debido a diferencias en el embalaje del cristal (pseudopolimorfismo del embalaje) o debido a diferencias en el embalaje entre diferentes confórmeros de la misma molécula (pseudopolimorfismo conformacional). La presente invención comprende todos los
30 polimorfos y pseudopolimorfos de los compuestos de la Fórmula

I-III y Fórmula IV-VI y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto de la Fórmula I-III y Fórmula IV-VI y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden existir como un sólido amorfo. Tal como se usa en la presente, un sólido amorfo es un sólido en el cual no existe un orden de largo alcance de las posiciones de los átomos en el sólido. Esta definición también es aplicable cuando el tamaño del cristal es de dos nanómetros o menos. Pueden usarse aditivos, incluyendo solventes, para crear las formas amorfas de la presente invención. La presente invención comprende todas las formas amorfas de los compuestos de la Fórmula I-III y Fórmula IV-VI y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los sustituyentes seleccionados que comprenden los compuestos de las Fórmulas I-III y Fórmula IV-VI se encuentran presentes hasta una medida recursiva. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede repetir otra instancia de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, en teoría, una gran cantidad de compuestos puede encontrarse presentes en cualquier modalidad dada. Por ejemplo, R^x comprende un sustituyente R^y . R^y puede ser R . R puede ser W^3 . W^3 puede ser W^4 y W^4 puede ser R o comprender sustituyentes que comprendan R^y . Un experto en la técnica de la química medicinal entiende que la cantidad total de tales sustituyentes se encuentra razonablemente limitada por las propiedades deseadas del compuesto deseado. Dichas propiedades incluyen, a modo de ejemplo y de modo no taxativo, propiedades físicas tales como el peso molecular, la solubilidad o $\log P$, propiedades de

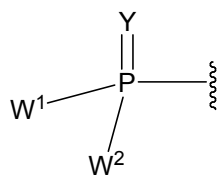
aplicación tales como la actividad contra la diana deseada y propiedades prácticas tales como la facilidad de síntesis.

A modo de ejemplo y no taxativo, W^3 y R^Y son
5 sustituyentes recursivos en determinadas modalidades. Típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 veces en una modalidad dada. Más típicamente, cada sustituyente recursivo puede
10 ocurrir independientemente 12 o menos veces en una modalidad dada. Aun más típicamente, cada sustituyente recursivo puede ocurrir independientemente 3 o menos veces en una modalidad dada. Por ejemplo, W^3 ocurrirá de 0 a 8 veces, R^Y ocurrirá de 0 a 6 veces en una modalidad dada. Aun más típicamente, W^3
15 ocurrirá de 0 a 6 veces, R^Y ocurrirá de 0 a 4 veces en una modalidad dada.

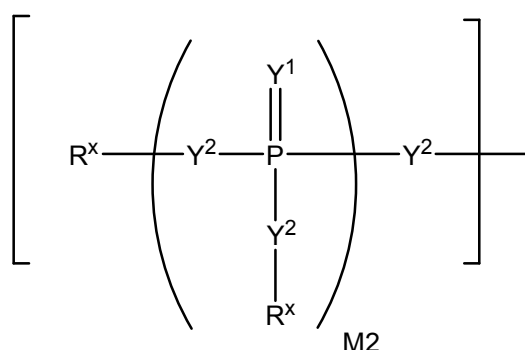
Los sustituyentes recursivos son un aspecto deseado de la invención. Un experto en la técnica de la química
20 medicinal entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida que los sustituyentes recursivos se encuentran presentes en una modalidad de la invención, la cantidad total se determinará como se explicó anteriormente.

25 El modificador "alrededor de" usado con relación a una cantidad incluye el valor expresado y tiene el significado establecido por el contexto (por ejemplo, incluye el rango de error asociado con la medida de la cantidad particular).

30 Los compuestos de las Fórmula I- III y Fórmula IV-VI pueden comprender un grupo fosfato como R^7 , el cual puede ser



un resto profármaco donde cada Y o Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂; W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o un de W^1 o W^2 junto con R³ o R⁴ es $-Y^3-$ y el que resta de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o W^1 y W^2 son cada una, independientemente, un grupo de la Fórmula Ia:



donde:

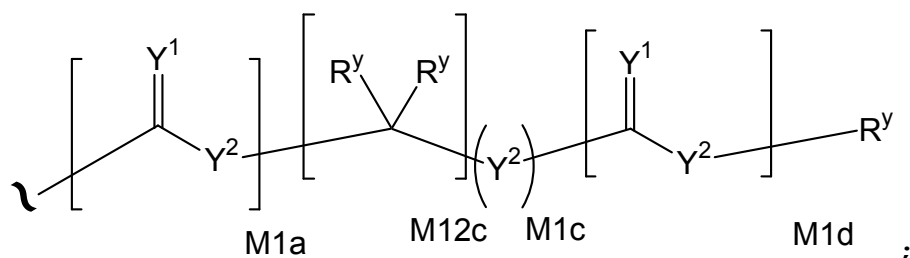
cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

cada Y^3 es independientemente O, S o NR;

M2 es 0, 1 o 2;

cada R^Y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, R, -C(=Y¹)R, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, $^+N(R)_3$, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR o -N(R)C(=Y¹)N(R)₂, -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, un grupo protector o W³; o cuando se toman juntos, dos R^Y en el mismo átomo de carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono;

cada R^x es independientemente R^Y , un grupo protector, o la fórmula:



donde:

M1a, M1c y M1d son independientemente 0 o 1;

M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

5 cada R es H, halógeno, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈) sustituido, alquenilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈) sustituido, alquinilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈) sustituido, ariloC₆-C₂₀, ariloC₆-C₂₀ sustituido, heterocicloC₂-C₂₀, heterocicliloC₂-C₂₀ sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido o un grupo
10 protector;

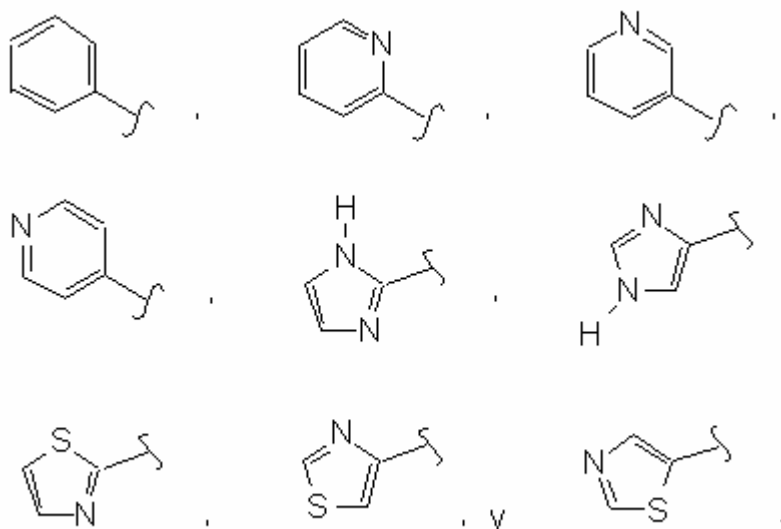
W³ es W⁴ o W⁵; W⁴ es R, -C(Y¹)R^Y, -C(Y¹)W⁵, -SO₂R^Y, o -SO₂W⁵; y W⁵ es un carbociclo o un heterociclo donde W⁵ es independientemente sustituido con de 0 a 3 grupos R^Y.

15 Los carboxilos W⁵ y los heterociclos W⁵ pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R^Y. W⁵ puede ser un anillo saturado, insaturado o aromático que comprende un carbociclo o heterociclo mono- o bicíclico. W⁵ pueden tener de 3 a 10 átomos del anillo, por ejemplo, 3 a 7
20 átomos del anillo. Los anillos W⁵ son saturados cuando contienen 3 átomos del anillo, saturados o mono-insaturados cuando contienen 4 átomos del anillo, saturados o mono- o di-insaturados cuando contienen 5 átomos del anillo y saturados, mono- o di-insaturados o aromáticos cuando contienen 6 átomos
25 del anillo.

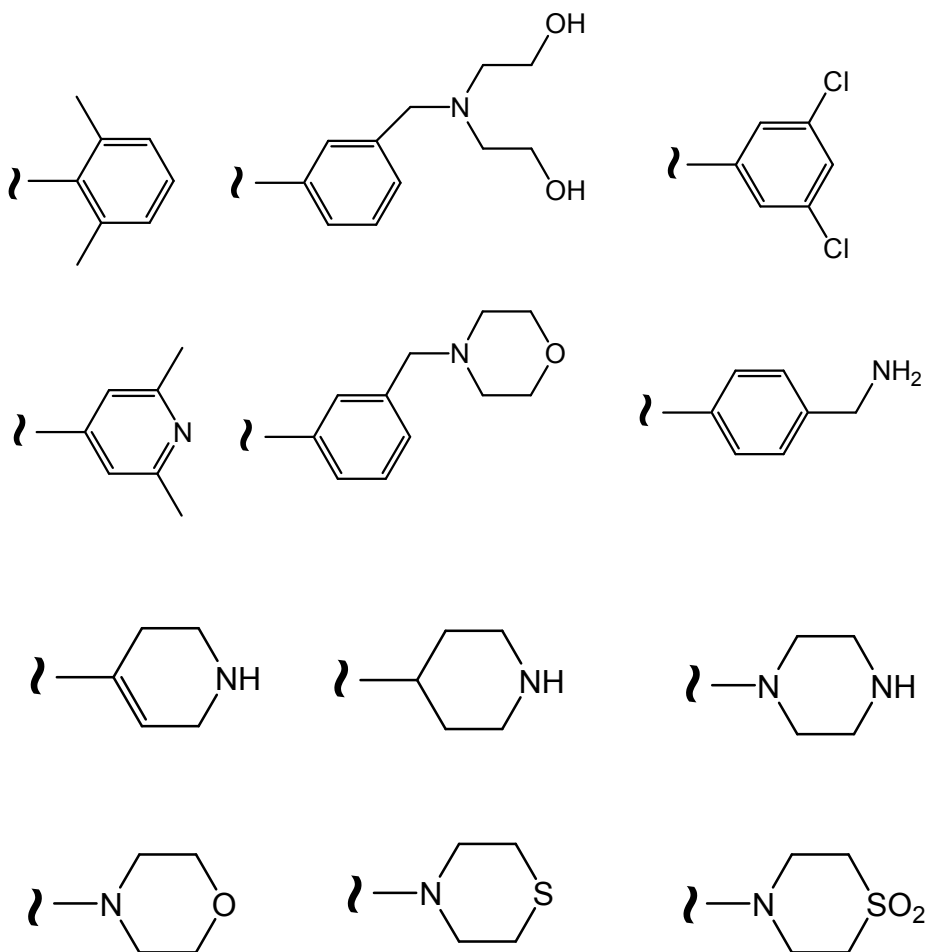
Un heterociclo W⁵ puede ser un monociclo que tiene de 3

a 7 miembros anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, P y S). Los monociclos W^5 heterocíclicos puede tener de 3 a 6 átomos del anillo (2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S); o 5 o 6 átomos del anillo (3 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S). Los biciclos W^5 heterocíclicos tienen de 7 a 10 átomos del anillo (6 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S) dispuestos como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]; o 9 a 10 átomos del anillo (8 a 9 átomos de carbono y 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N y S) dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. El heterociclo W^5 puede estar unido a Y^2 a través de un carbono, nitrógeno, azufre u otro átomo mediante un enlace covalente estable.

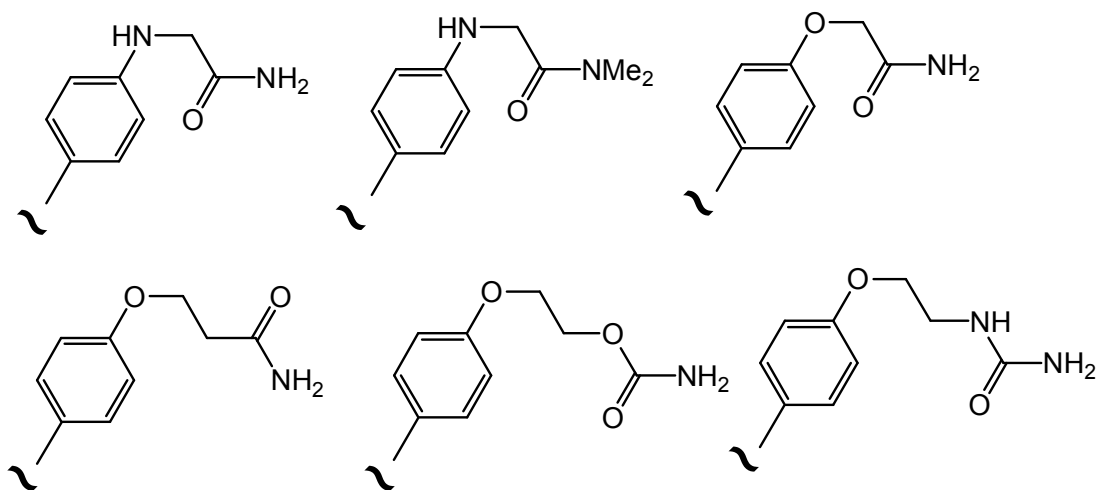
Los heterociclos W^5 incluyen por ejemplo, piridilo, isómeros de dihidropiridilo, piperidina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, s-triazinilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofuranilo, tienilo y pirrolilo. W^5 también incluye, de modo no taxativo, ejemplos tales como:



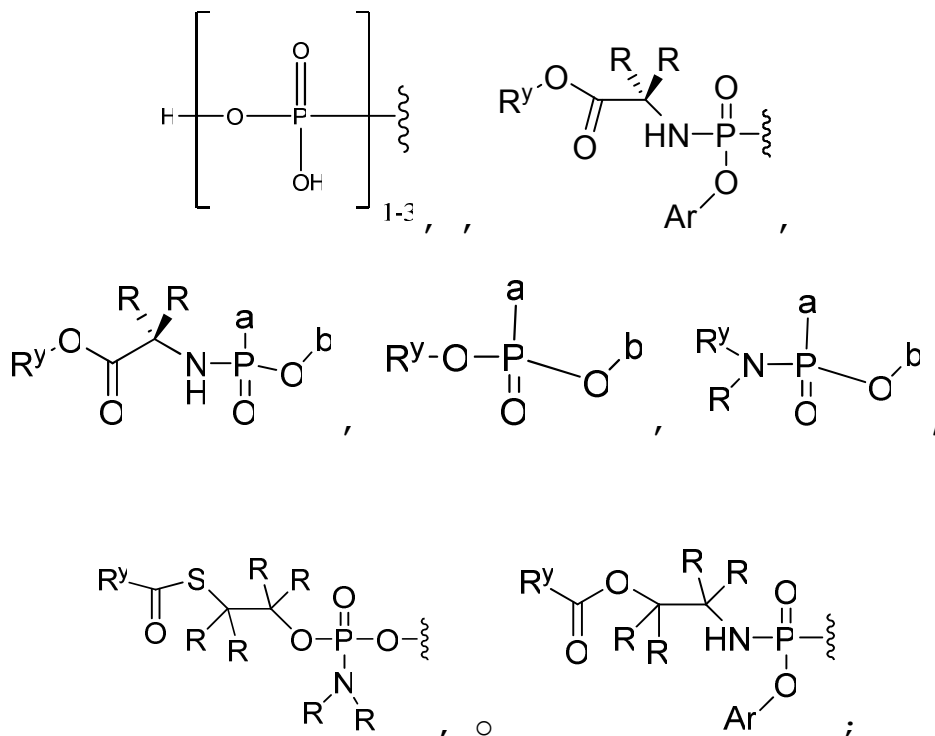
Los carbociclos y heterociclos W^5 pueden sustituirse independientemente con de 0 a 3 grupos R, como se definió anteriormente. Por ejemplo, los carbociclos W^5 sustituidos incluyen:



Ejemplos de fenilo carbociclos sustituidos incluyen:



Las modalidades de R^7 o R^7 junto con R^4 incluyen las
5 estructuras:



10

donde

a es el punto de unión a R^7 ;

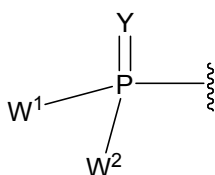
b es el punto de unión a R^4 ;

Ar es fenilo o naftilo, donde el fenilo y naftilo están
15 opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R^{20} ;

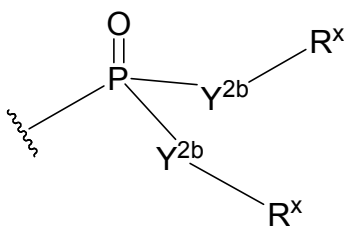
cada R^y es independientemente alquilo (C_1-C_8) o carbociclilo C_5-C_6 , donde el alquilo y carbociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R es independientemente H , alquilo (C_1-C_6) o arilalquilo; y

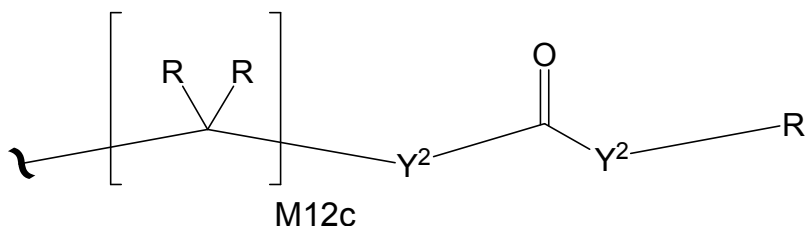
cada R^{20} es independientemente halógeno, CN , $N(R)_2$, OR , $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OR$, o $C(=O)N(R)_2$.



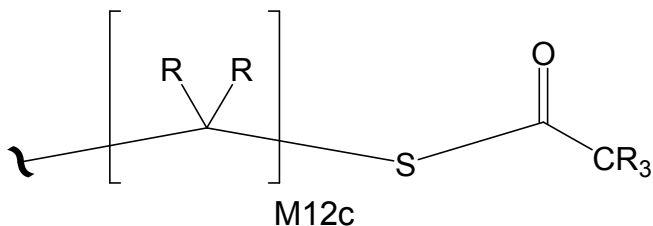
Modalidades de de los compuestos de las Fórmulas I-III y Fórmula IV-VI incluyen subestructuras tales como:



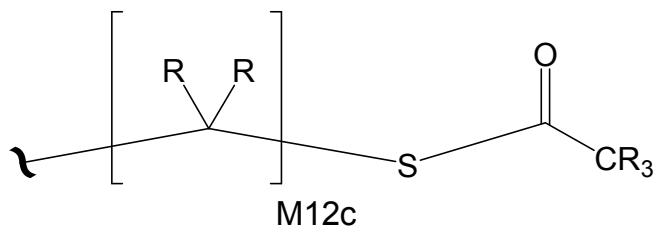
donde cada Y^{2b} es, independientemente, O o $N(R)$. En otro aspecto de esta modalidad, cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



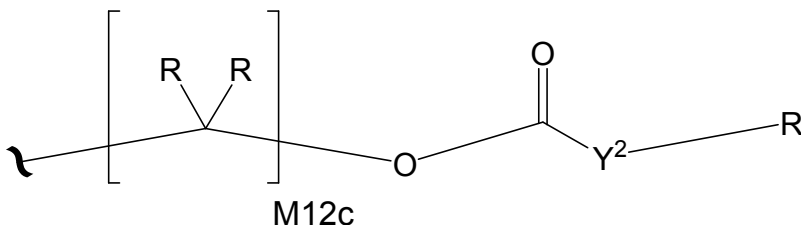
donde $M12c$ es 1, 2 o 3 y cada Y^2 es independientemente un enlace, O , CR_2 o S . En otro aspecto de esta modalidad, un $Y^{2b}-R^x$ es $NH(R)$ y el otro $Y^{2b}-R^x$ es $O-R^x$ donde R^x es:



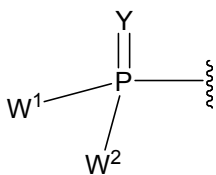
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad,
 cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



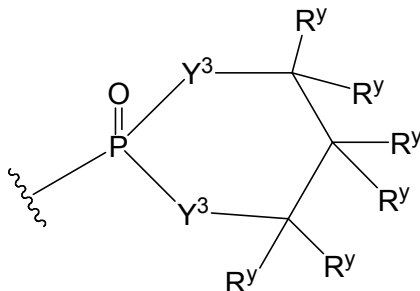
donde M12c es 2. En otro aspecto de esta modalidad,
 5 cada Y^{2b} es O y cada R^x es independientemente:



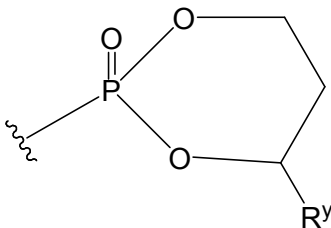
donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



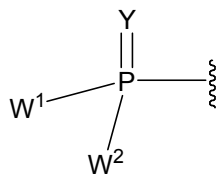
Otras modalidades de de los compuestos de
 10 las Fórmulas I-III y Fórmulas IV-VI incluyen subestructuras
 tales como:



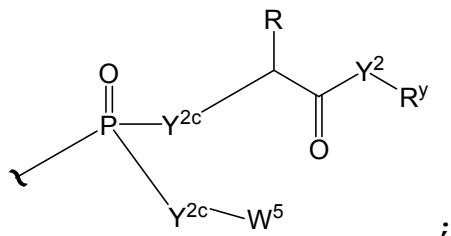
donde cada Y^3 es, independientemente, O o N(R). En otro
 aspecto de esta modalidad, cada Y^3 es O. En otro aspecto de
 15 esta modalidad, la subestructura es:



donde R^y es W^5 como se define en la presente.

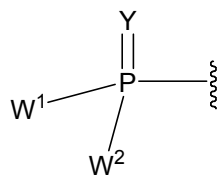


Otra modalidad de de las Fórmulas I- III y
Fórmula IV-VI incluye las subestructuras:



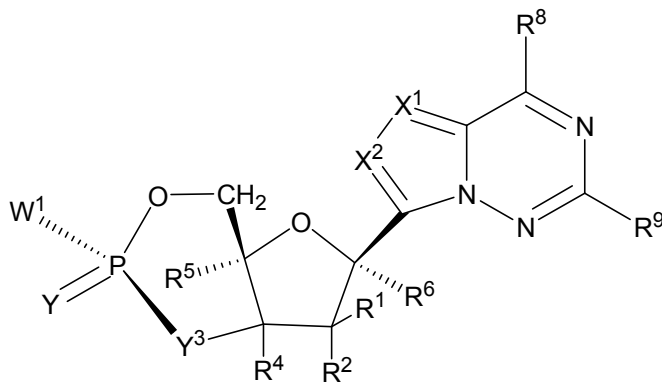
5

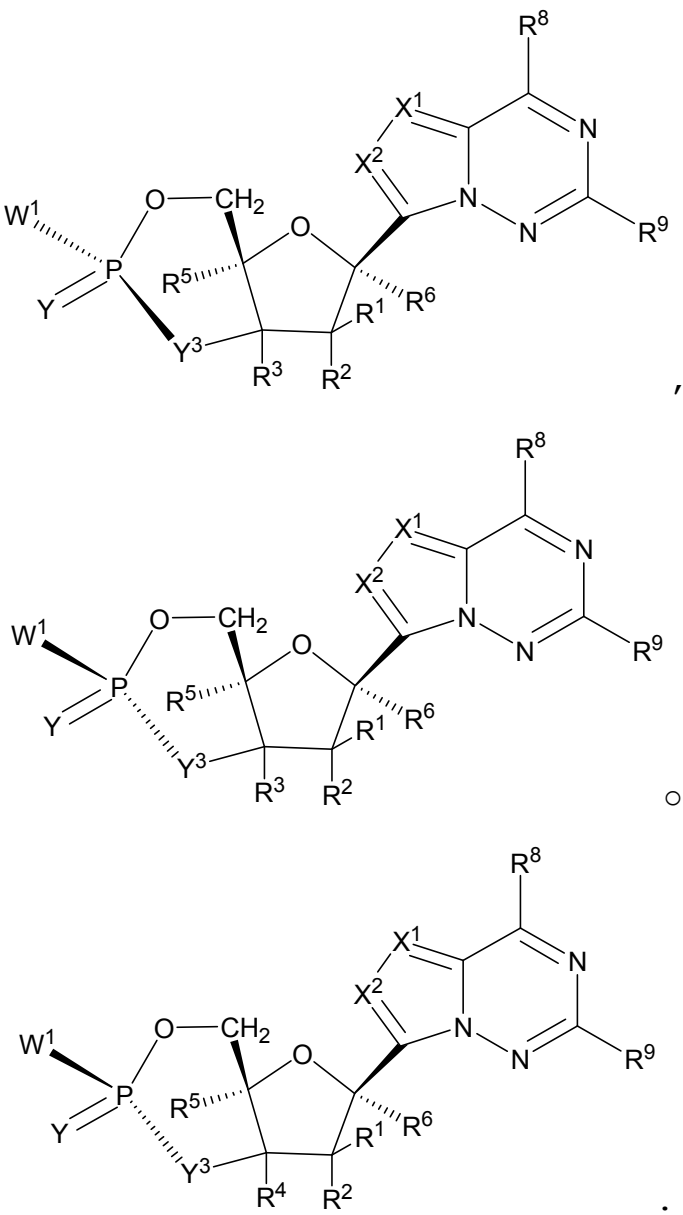
donde cada Y^{2c} es, independientemente, O N(R^y) o S.



Otra modalidad de de los compuestos de las
Fórmula I- III y Fórmula IV- VI incluye las subestructuras
donde uno de W^1 o W^2 junto con R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1
o W^2 es la Fórmula Ia. Dicha modalidad está representada por
un compuesto de la Fórmula Ib seleccionado de:

10

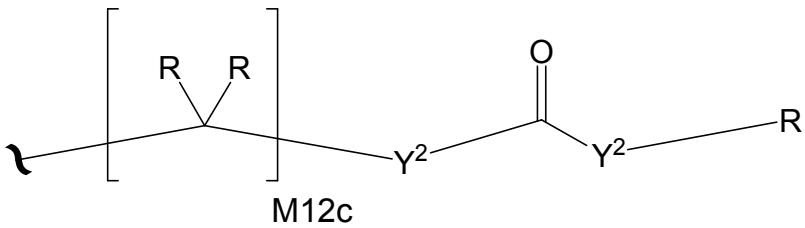




Fórmula Ib

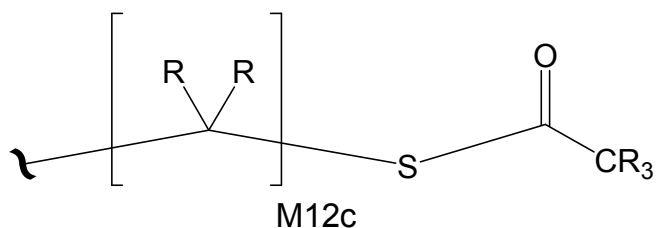
5

En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, cada Y e Y³ es O. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:

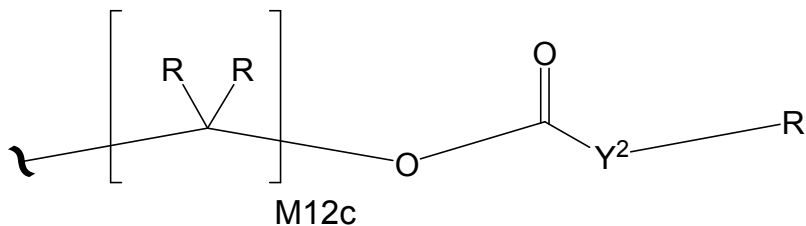


10

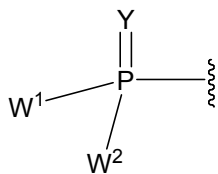
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W¹ o W² es Y^{2b}-R^x; cada Y, Y³ e Y^{2b} es O y R^x es:



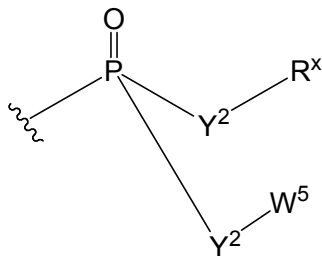
donde M12c es 2. En otro aspecto de la modalidad de la Fórmula Ib, W^1 o W^2 es $Y^{2b}-R^x$; cada Y, Y^3 e Y^{2b} es O y R^x es:



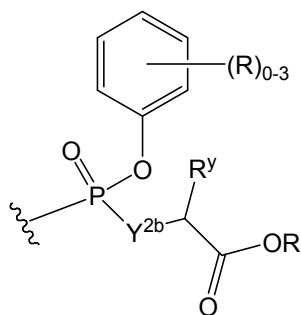
5 donde M12c es 1 y Y^2 es un enlace, O, o CR_2 .



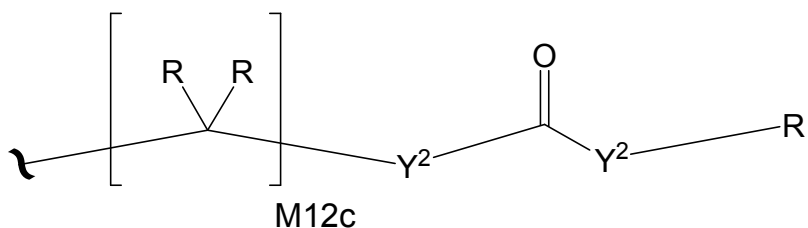
Otra modalidad de de los compuestos de las Fórmulas I- III y Fórmula IV-VI incluye una subestructura:



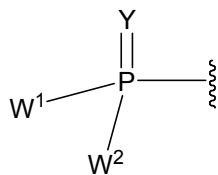
10 donde W^5 es un carbociclo tal como fenilo o fenilo sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, la subestructura es:



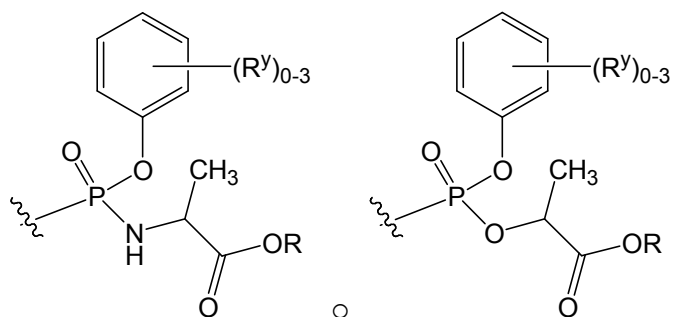
15 donde Y^{2b} es O o N(R) y el fenil carbociclo se sustituye con de 0 a 3 grupos R. En otro aspecto de esta modalidad de la subestructura, R^x es:



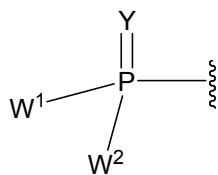
donde M12c es 1, 2 o 3 y cada Y² es independientemente un enlace, O, CR₂ o S.



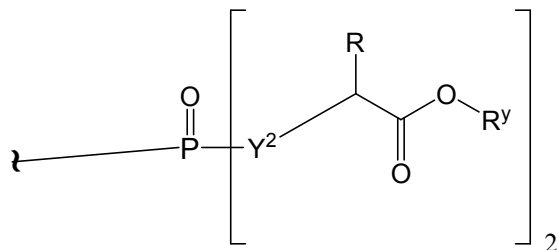
5 Otra modalidad de de las Fórmulas I- III y
Fórmula IV-VI incluye la subestructura:



10 El carbono quiral de los restos aminoácido y lactato
puede ser la configuración *R* o *S* o la mezcla racémica.

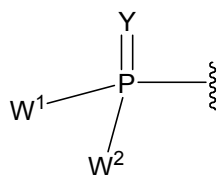


Otra modalidad de de las Fórmulas I- III y
Fórmula IV-VI es la subestructura:

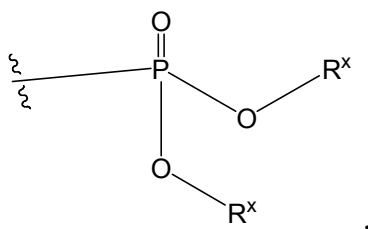


15 donde cada Y² es, independientemente, -O- o -NH-.

En otro aspecto de esta modalidad, R^Y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenoilo(C_2-C_8), alquenoilo(C_2-C_8) sustituido, alquinoilo(C_2-C_8) o alquinoilo(C_2-C_8) sustituido. En otro aspecto de esta modalidad, R^Y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenoilo(C_2-C_8), alquenoilo(C_2-C_8) sustituido, alquinoilo(C_2-C_8) o alquinoilo(C_2-C_8) sustituido; y R es CH_3 . En otro aspecto de esta modalidad, R^Y es alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8) sustituido, alquenoilo(C_2-C_8), alquenoilo(C_2-C_8) sustituido, alquinoilo(C_2-C_8) o alquinoilo(C_2-C_8) sustituido; R es CH_3 ; y cada Y^2 es $-NH-$. En un aspecto de esta modalidad, W^1 y W^2 son, independientemente, aminoácidos de origen natural o ésteres de aminoácidos de origen natural ligados por nitrógeno. En otro aspecto de esta modalidad, W^1 y W^2 son, independientemente, ácidos 2-hidroxi carboxílicos de origen natural o ésteres de ácido 2-hidroxi carboxílico de origen natural donde el ácido o éster está unido a P a través del grupo 2-hidroxi.

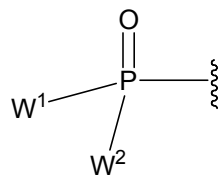


Otra modalidad de de la Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, Fórmula V, o Fórmula VI es la subestructura:

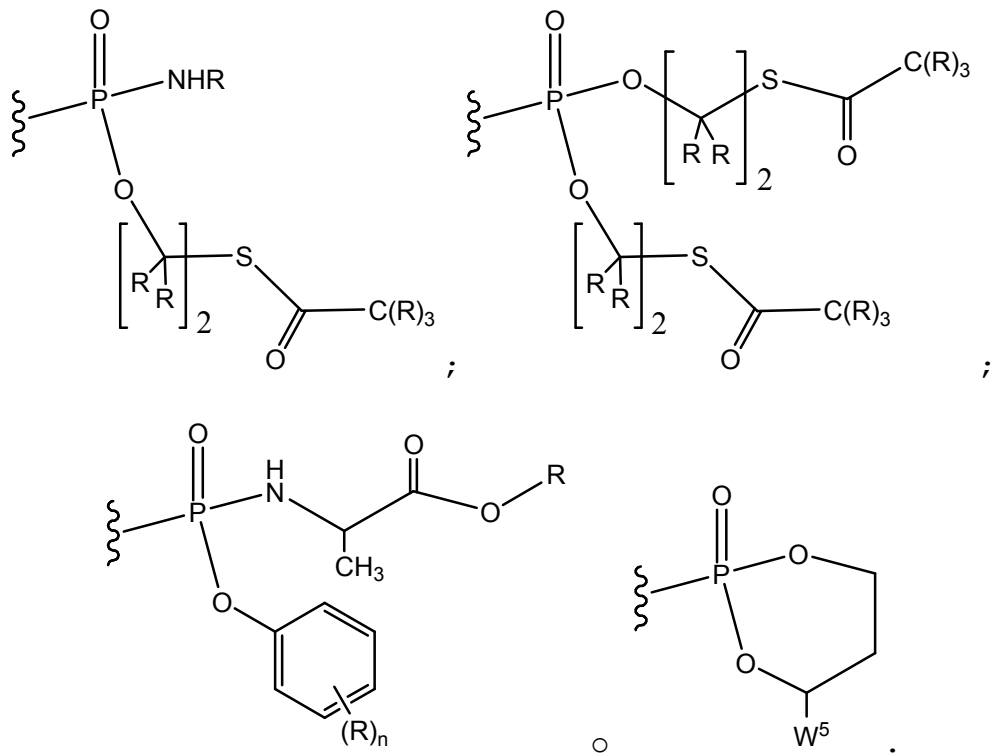


En un aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, alquilo(C_1-C_8). En otro aspecto de esta modalidad, cada R^x es, independientemente, arilo C_6-C_{20} o arilo C_6-C_{20} sustituido.

En una modalidad preferida,

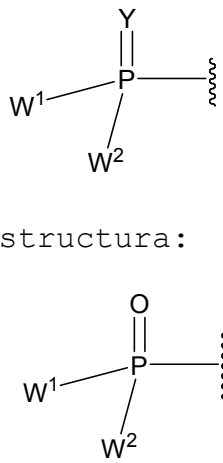


se selecciona de



Otra modalidad de de las Fórmulas I- III y

Fórmula IV-VI es la subestructura:



donde W¹ y W² se seleccionan independientemente de una de las fórmulas que figuran en las Tablas 20.1 a 20.37 y la Tabla 30.1 a continuación. Las variables usadas en las Tablas

20.1 a 20.37 (por ejemplo, W^{23} , R^{21} , etc.) pertenecen solo a las Tablas 20.1 a 20.37, a menos que se indique lo contrario.

Las variables usadas en las tablas 20.1 a 20.37 tienen
5 las siguientes definiciones:

cada R^{21} es independientemente H o alquilo(C_1-C_8);

cada R^{22} es independientemente H, R^{21} , R^{23} o R^{24} donde cada R^{24} se sustituye independientemente con de 0 a 3 R^{23} ;

cada R^{23} es independientemente R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} o R^{23d} ,
10 siempre que cuando R^{23} está unido a un heteroátomo, entonces R^{23} es R^{23c} o R^{23d} ;

cada R^{23a} es independientemente F, Cl, Br, I, -CN, N_3 o -NO₂;

cada R^{23b} es independientemente Y^{21} ;

15 cada R^{23c} es independientemente $-R^{2x}$, $-N(R^{2x})(R^{2x})$, $-SR^{2x}$, $-S(O)R^{2x}$, $-S(O)_2R^{2x}$, $-S(O)(OR^{2x})$, $-S(O)_2(OR^{2x})$, $-OC(=Y^{21})R^{2x}$, $-OC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-OC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-SC(=Y^{21})R^{2x}$, $-SC(=Y^{21})OR^{2x}$, $-SC(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})R^{2x}$, $-N(R^{2x})C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-N(R^{2x})C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

20 cada R^{23d} es independientemente $-C(=Y^{21})R^{2x}$, $-C(=Y^{21})OR^{2x}$ o $-C(=Y^{21})(N(R^{2x})(R^{2x}))$;

cada R^{2x} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilo, heteroarilo; o dos R^{2x} tomados junto con un nitrógeno al cual ambos están unidos
25 forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico puede remplazarse opcionalmente con -O-, -S- o -NR²¹-; y donde uno o más de los átomos de carbono que nos son del extremo terminal de cada alquilo(C_1-C_8) mencionado pueden remplazarse
30 opcionalmente con -O-, -S- o -NR²¹-;

cada R^{24} es independientemente alquilo (C_1-C_8), alquenido (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8);

cada R^{25} es independientemente R^{24} donde cada R^{24} se sustituye con de 0 a 3 grupos R^{23} ;

5 cada R^{25a} es independientemente alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) cualquiera de los alqueno (C_1-C_8), alqueno (C_2-C_8) o alquino (C_2-C_8) mencionados se sustituye con de 0 a 3 grupos R^{23} ;

cada W^{23} es independientemente W^{24} o W^{25} ;

10 cada W^{24} es independientemente R^{25} , $-C(=Y^{21})R^{25}$, $-C(=Y^{21})W^{25}$, $-SO_2R^{25}$ o $-SO_2W^{25}$;

cada W^{25} es independientemente un carbociclo o heterociclo donde W^{25} se sustituye independientemente con de 0 a 3 grupos R^{22} ; y cada Y^{21} es independientemente O o S;

15

Tabla 20.1

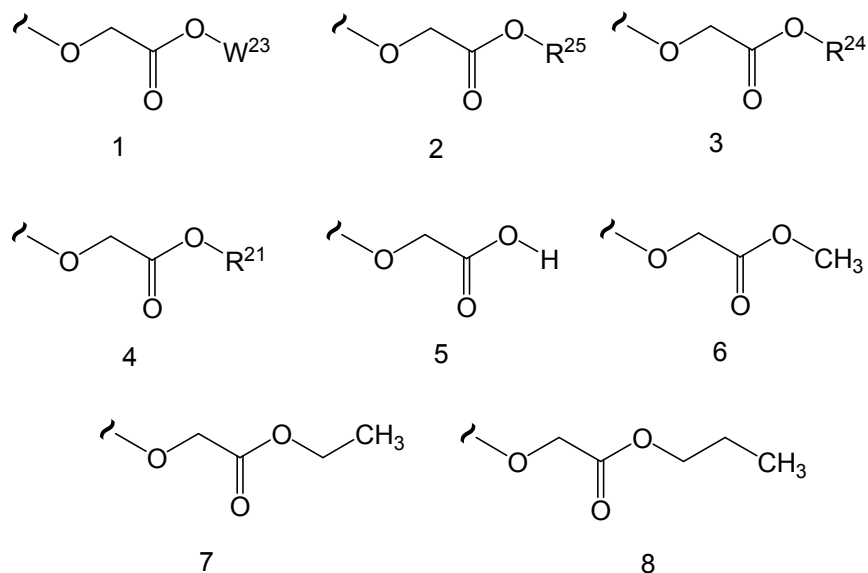


Tabla 20.2

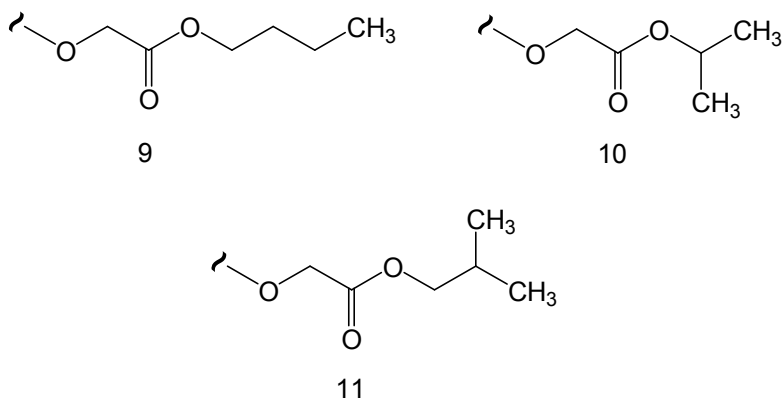
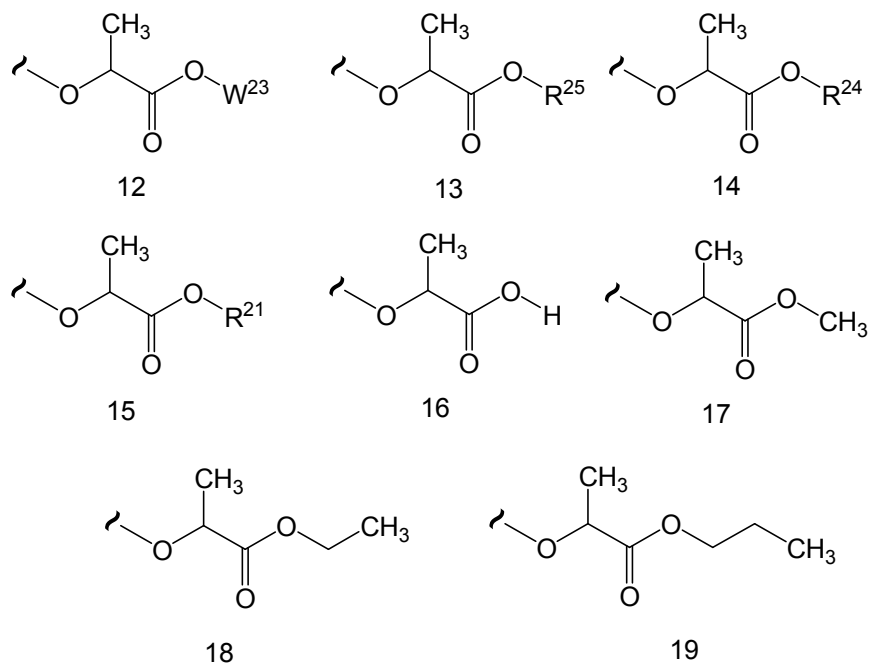


Tabla 20.3



5

Tabla 20.4

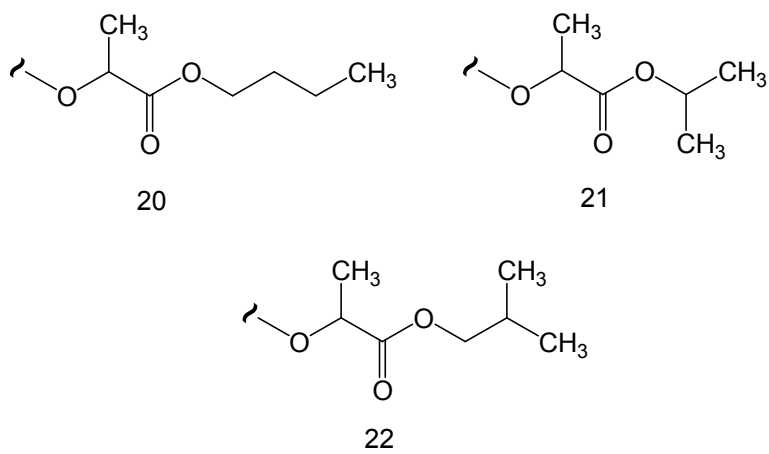


Tabla 20.5

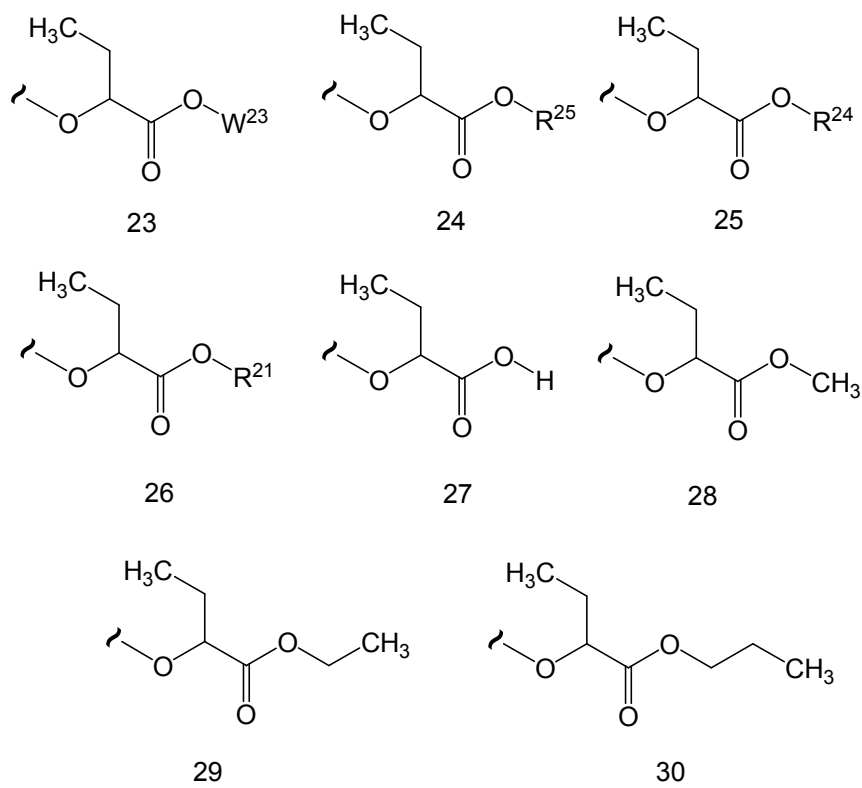


Tabla 20.6

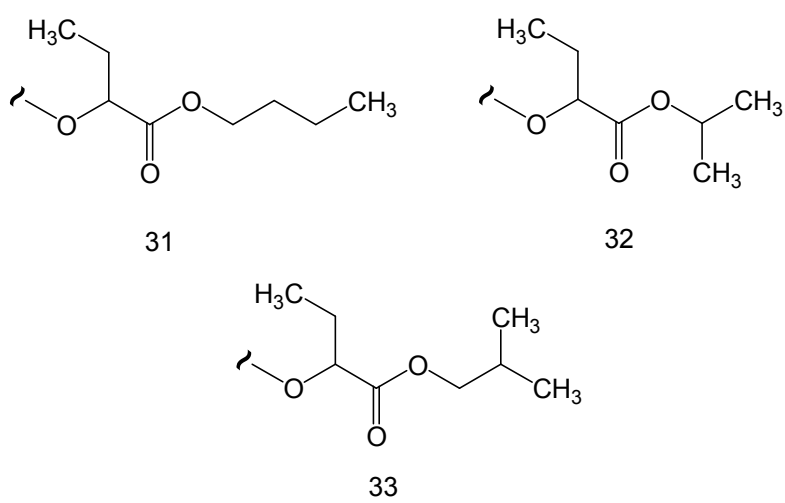


Tabla 20.7

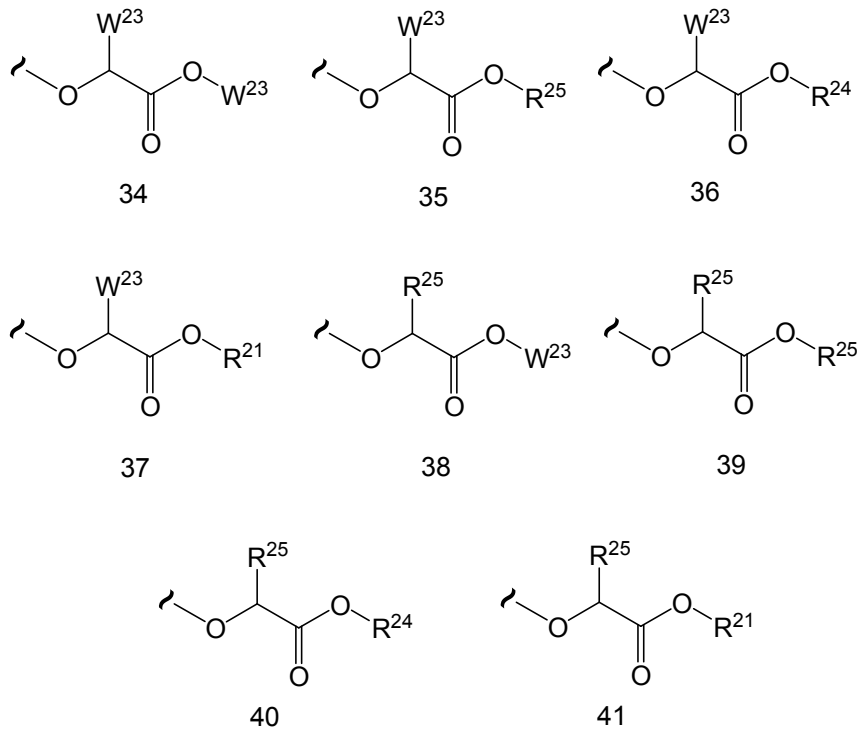


Tabla 20.8

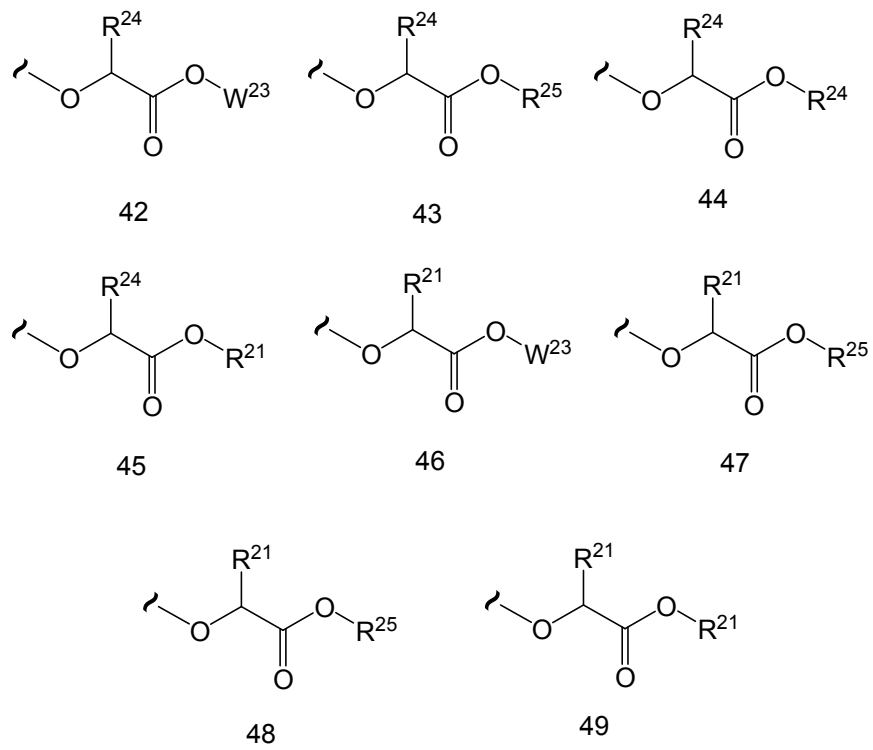


Tabla 20.9

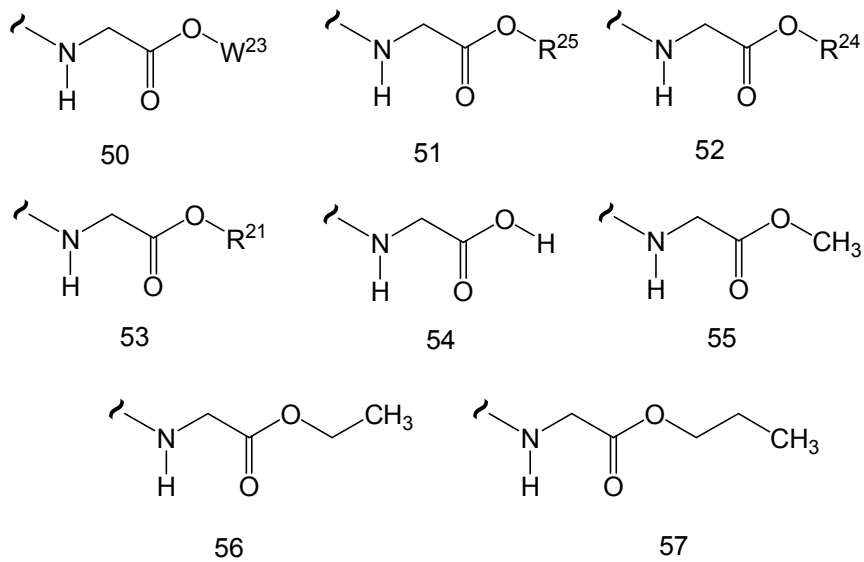
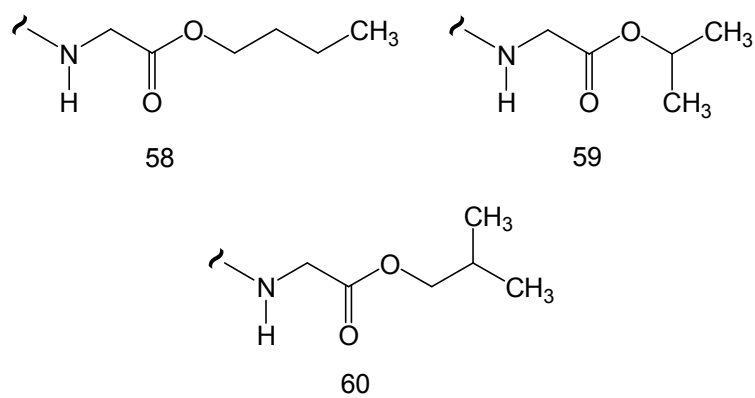


Tabla 20.10



5

Tabla 20.11

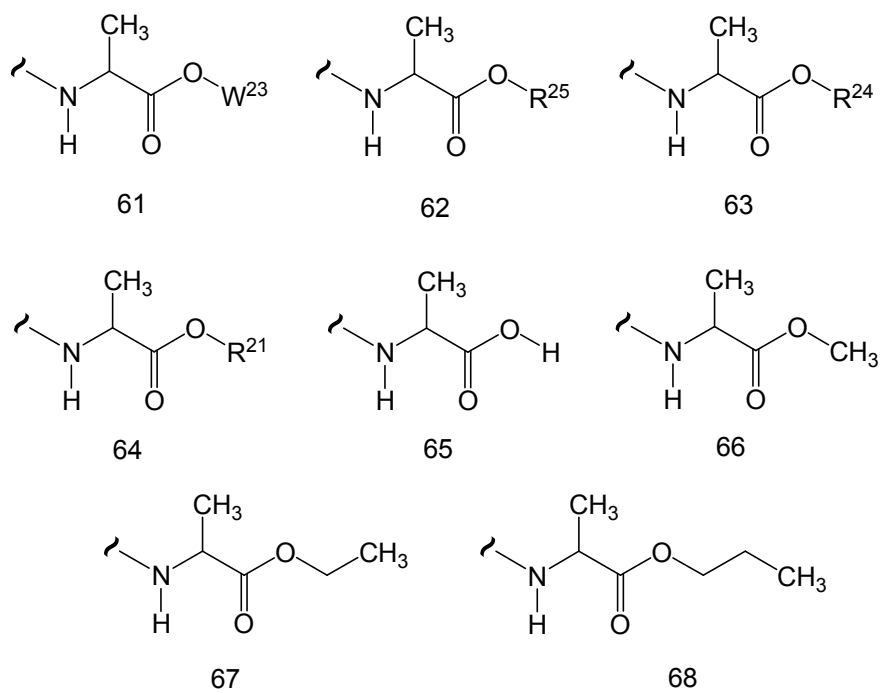
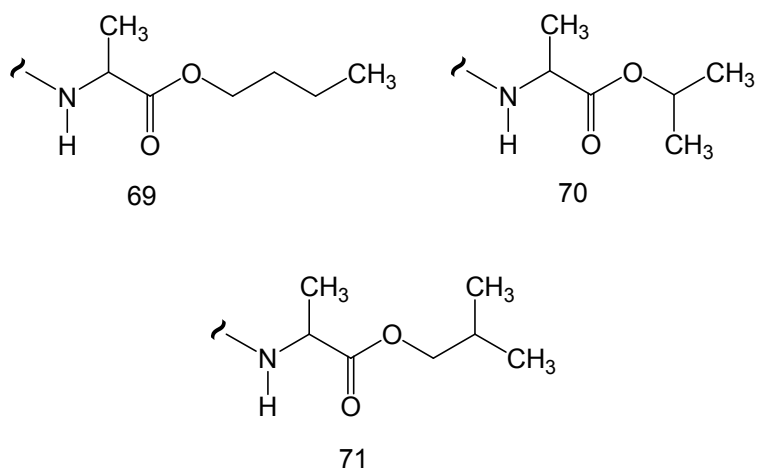


Tabla 20.12



5

Tabla 20.13

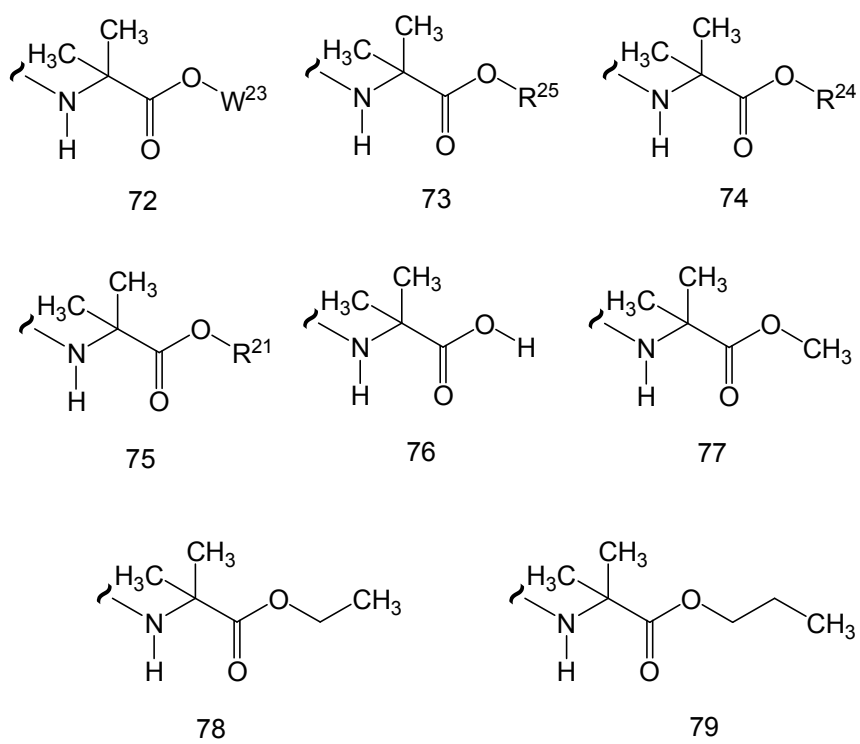


Tabla 20.14

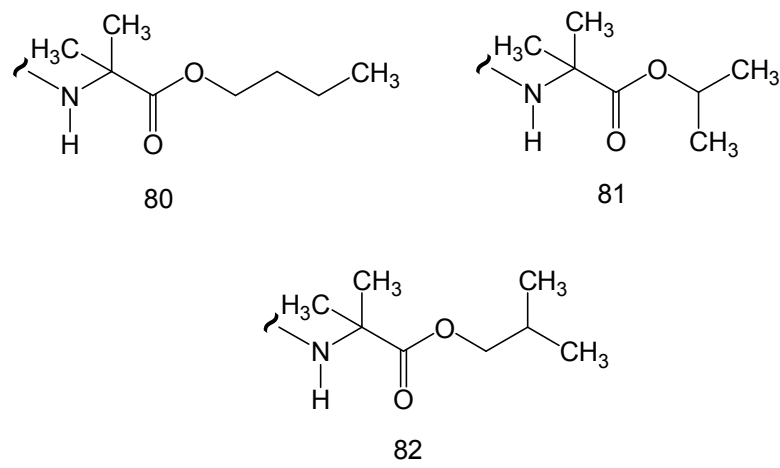


Tabla 20.15

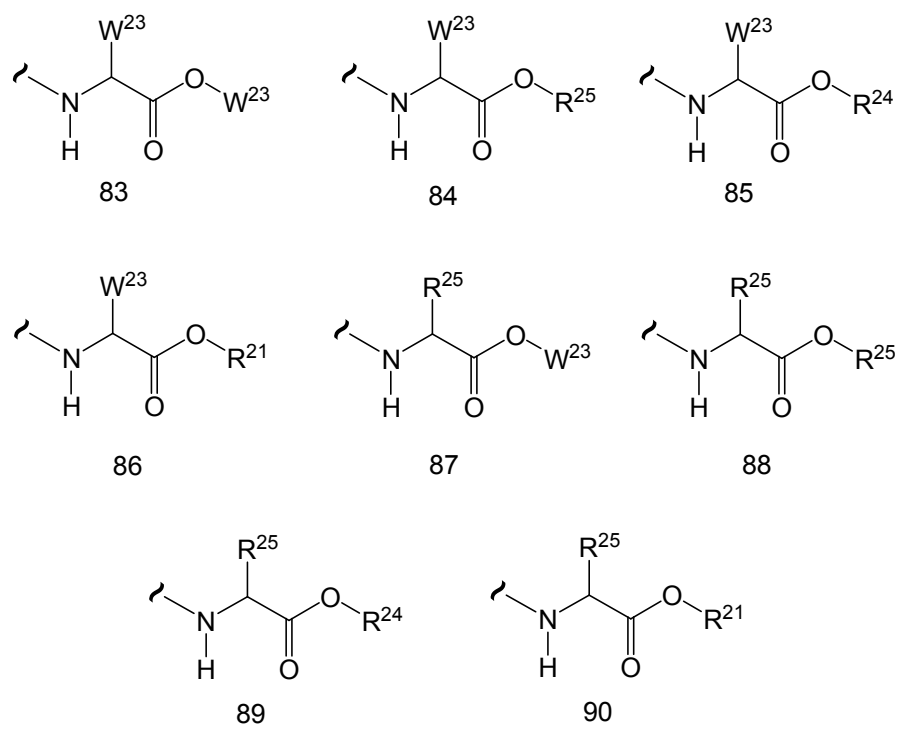


Tabla 20.16

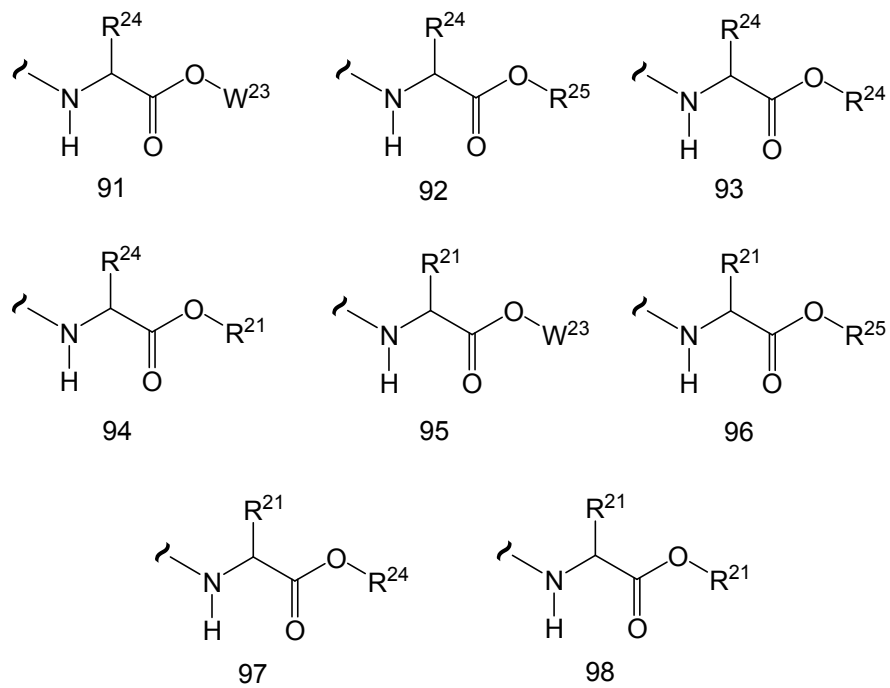
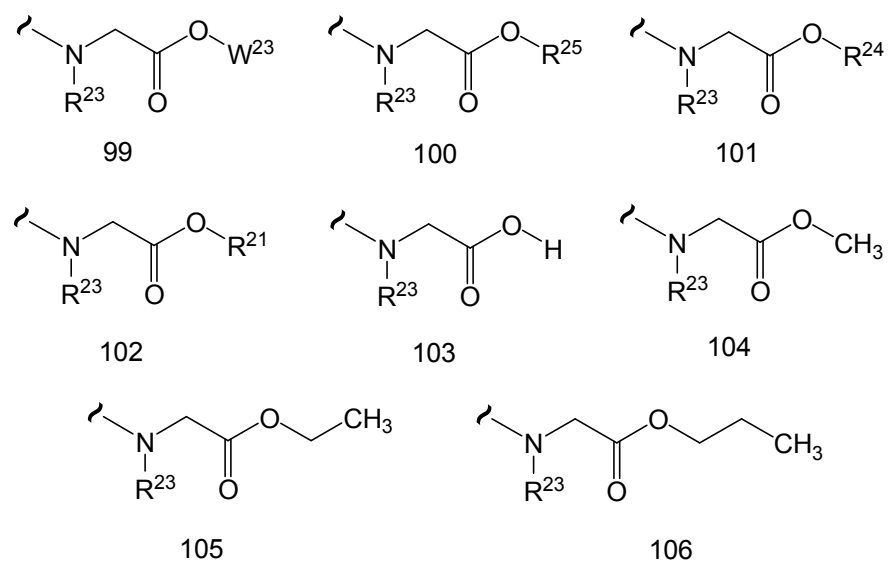


Tabla 20.17



5

Tabla 20.18

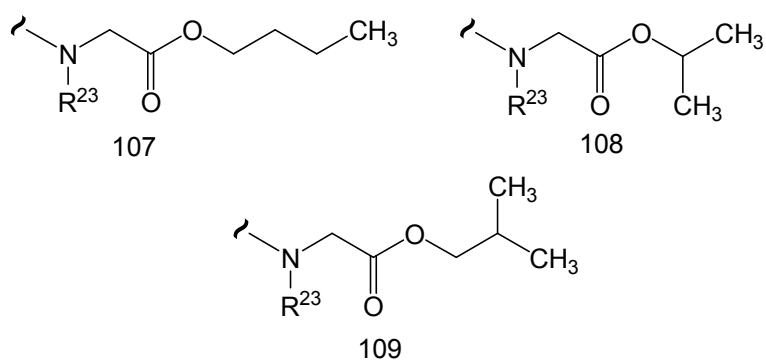


Tabla 20.19

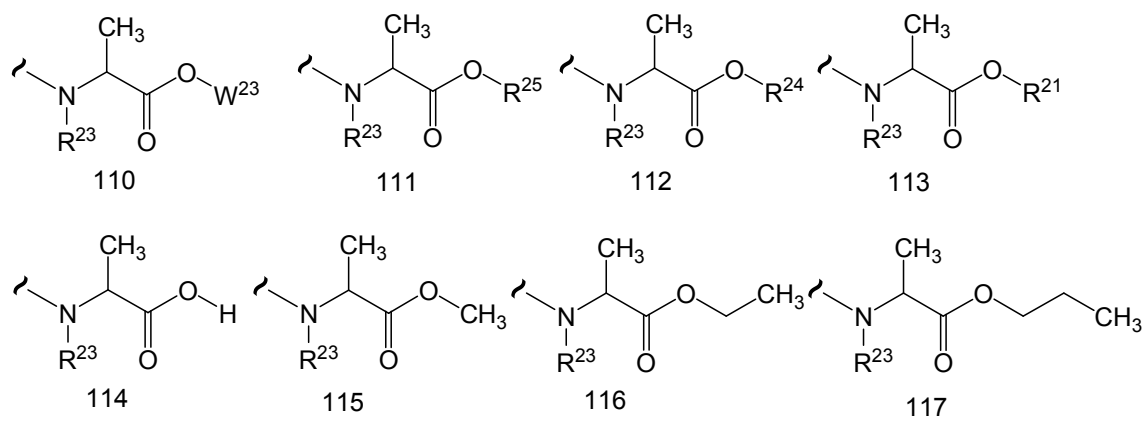
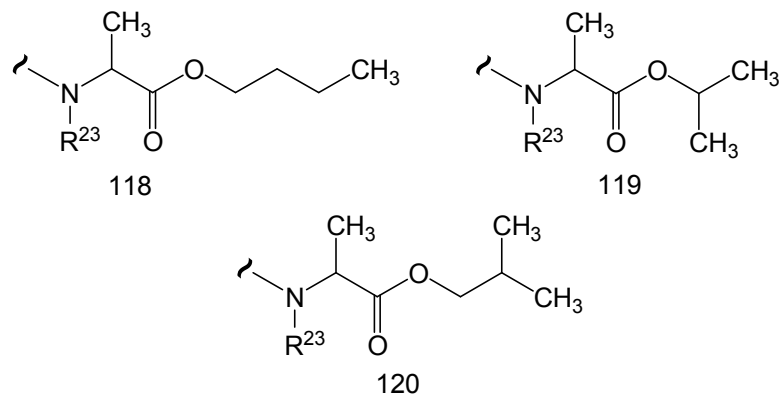
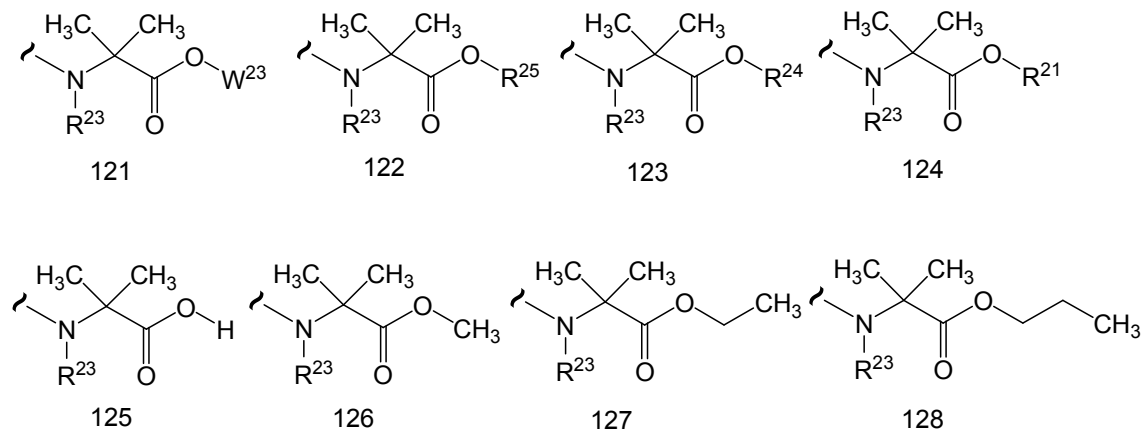


Tabla 20.20



5

Tabla 20.21



10

Tabla 20.22

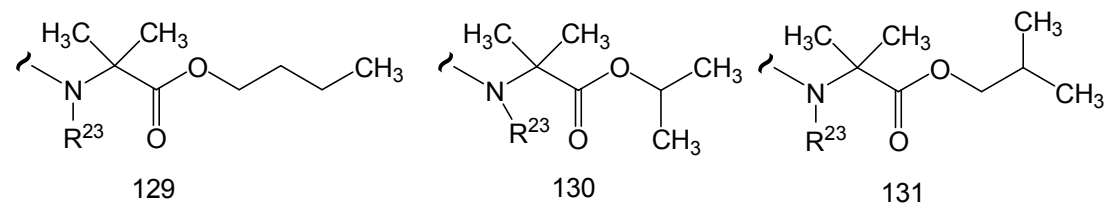


Tabla 20.23

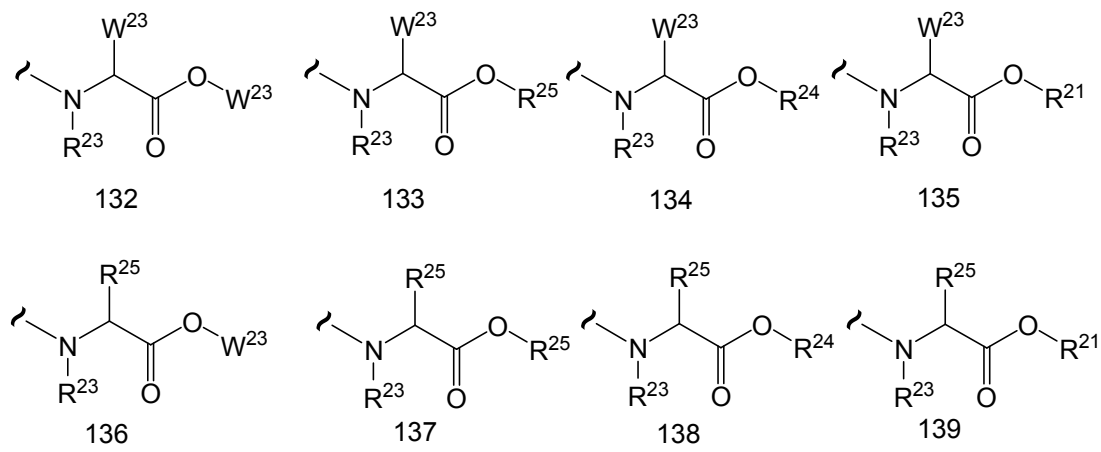
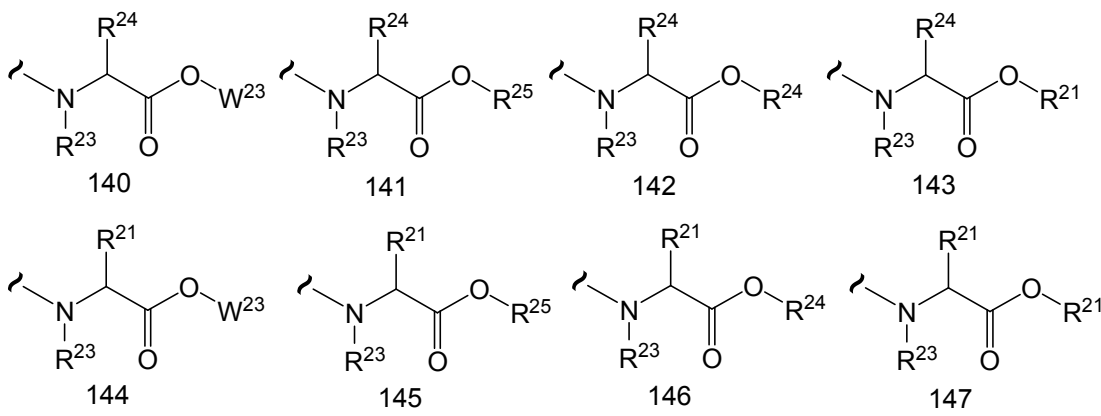


Tabla 20.24



5

Tabla 20.25

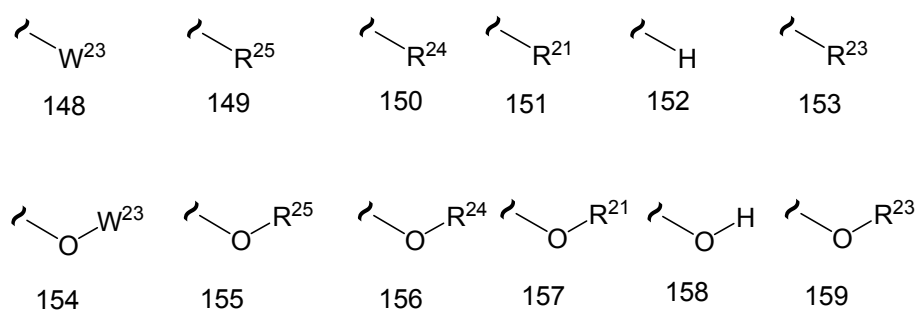
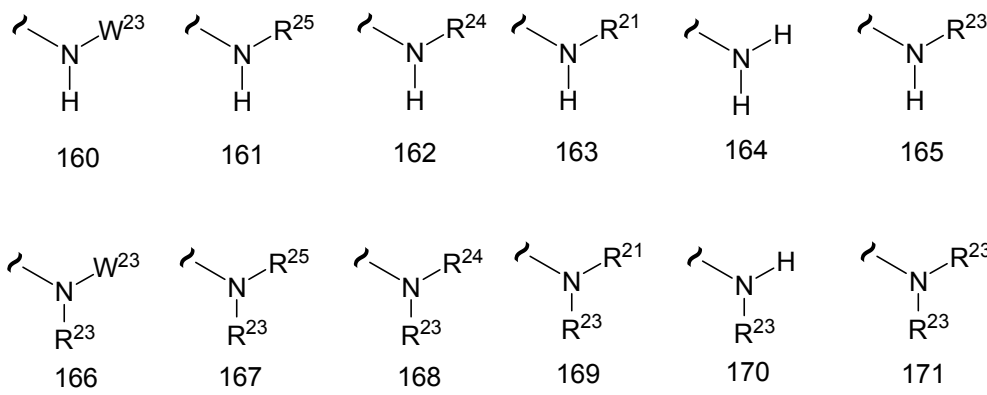
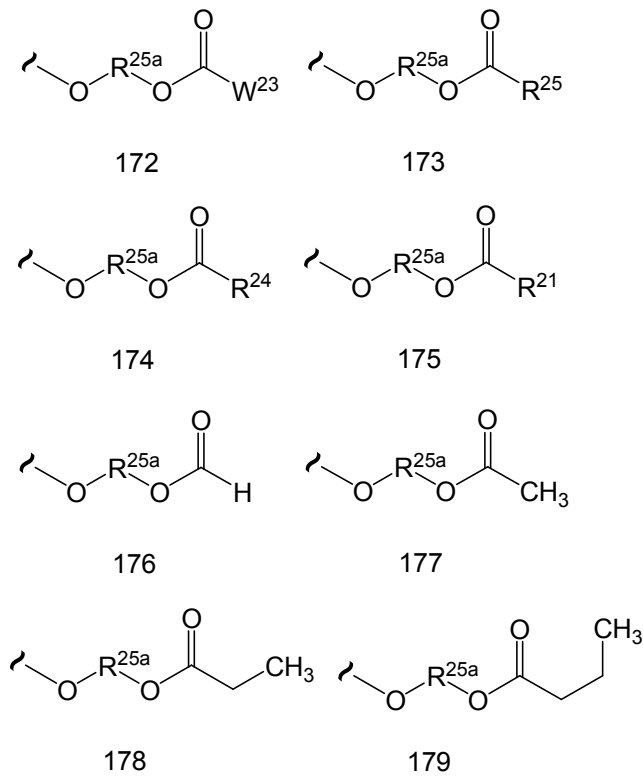


Tabla 20.26



5

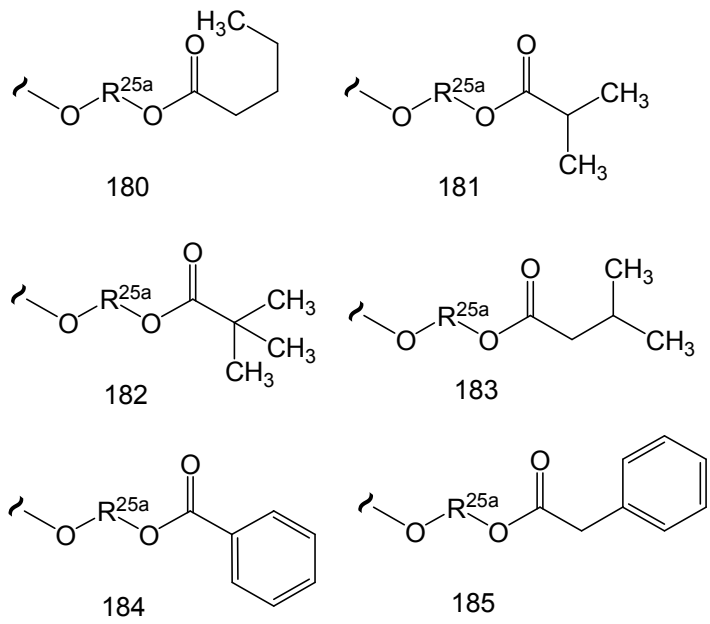
Tabla 20.27



10

15

Tabla 20.28



5

Tabla 20.29

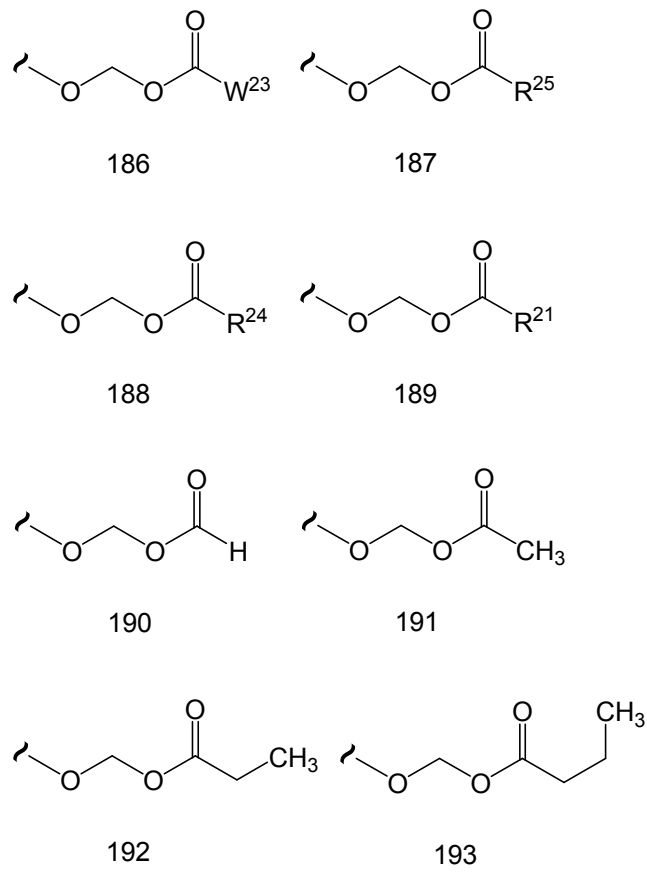


Tabla 20.30

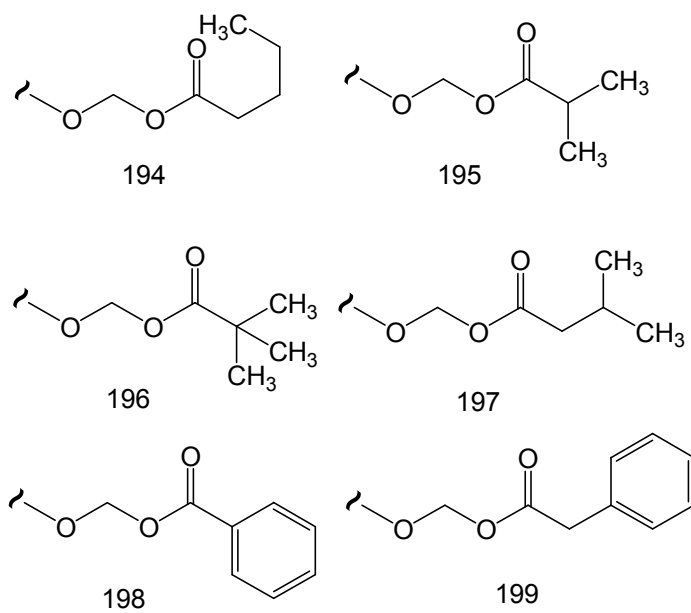


Tabla 20.31

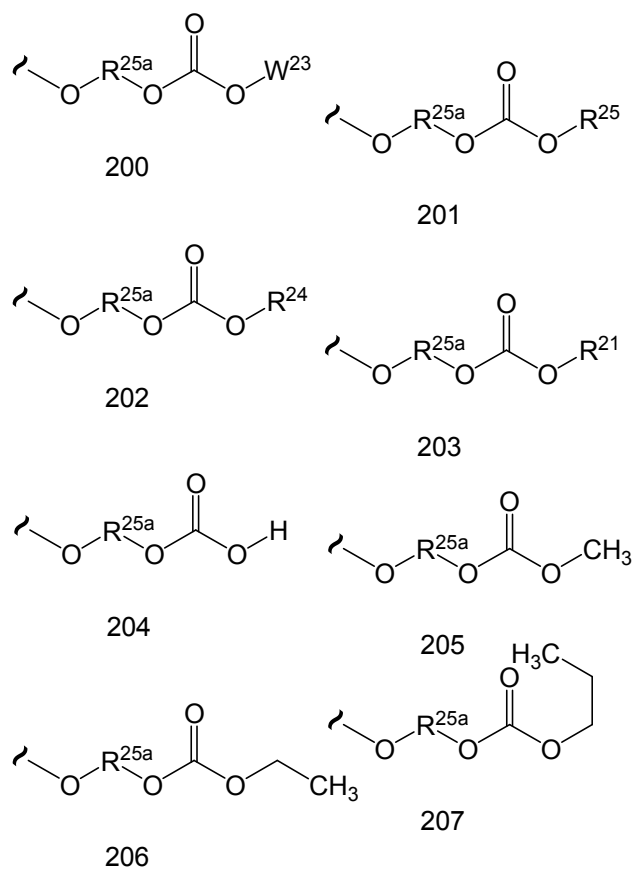
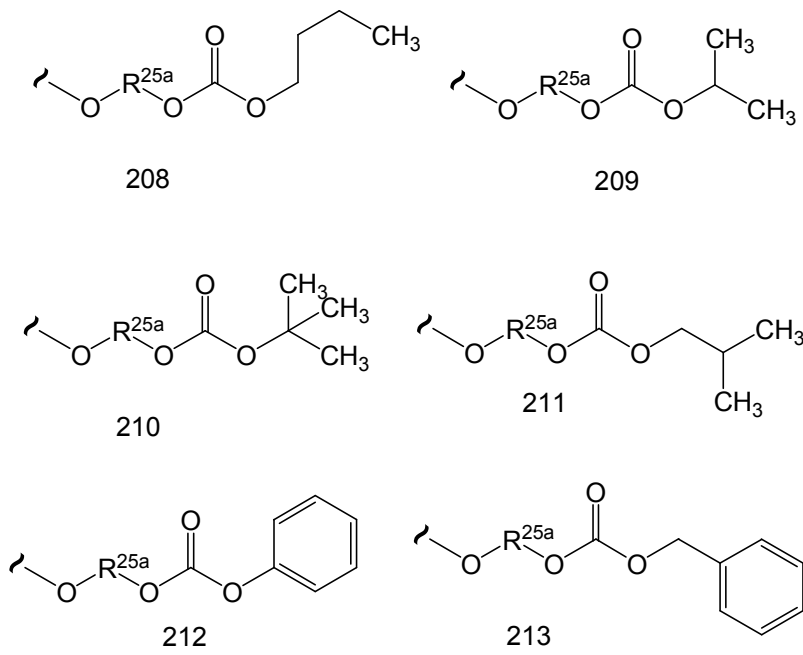


Tabla 20.32



5

Tabla 20.33

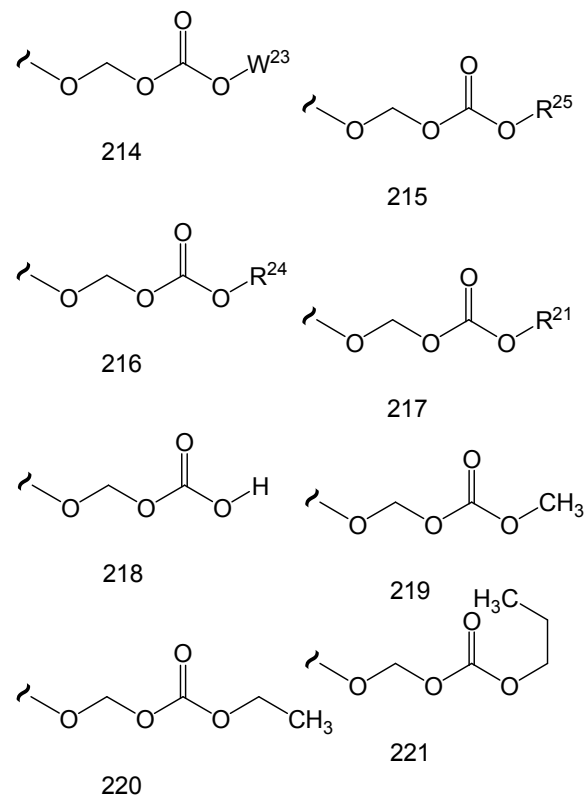
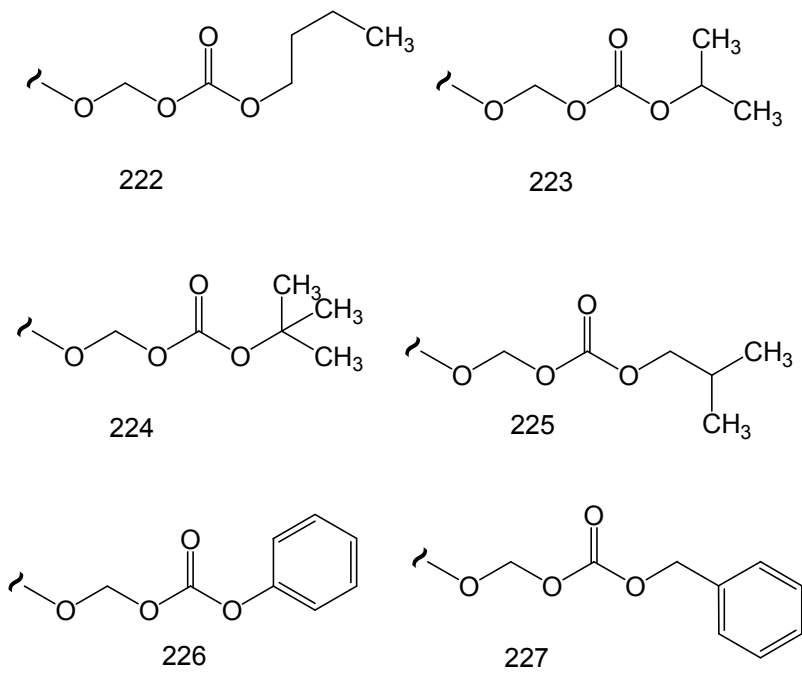


Tabla 20.34



5

Tabla 20.35

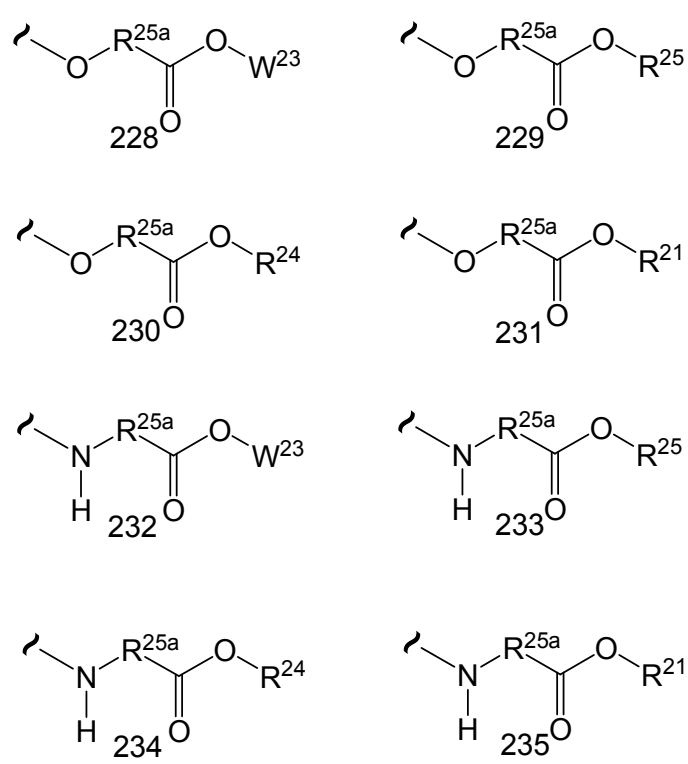


Tabla 20.36

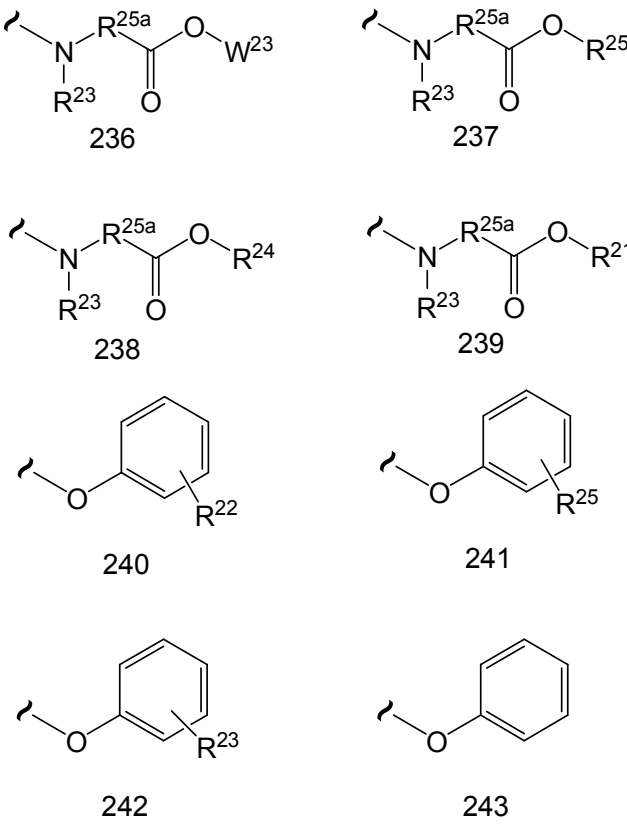
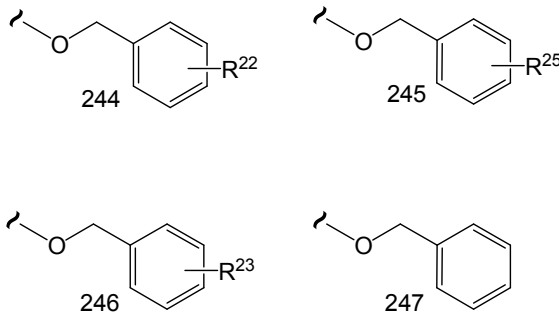
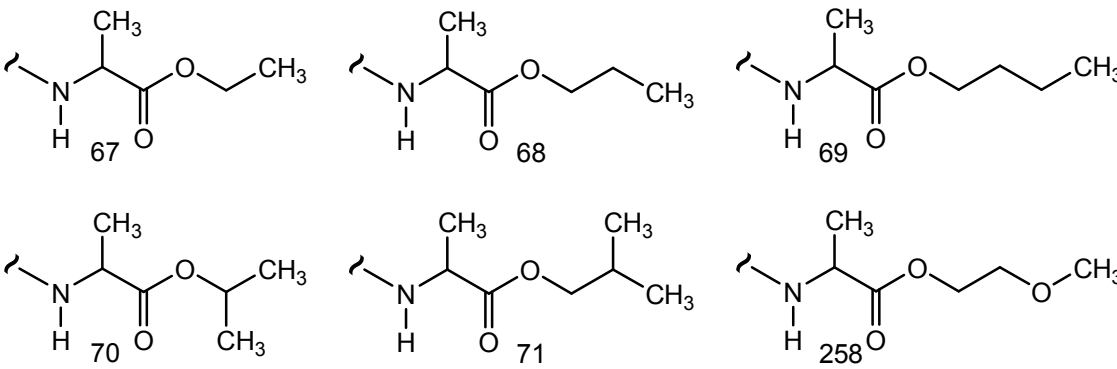


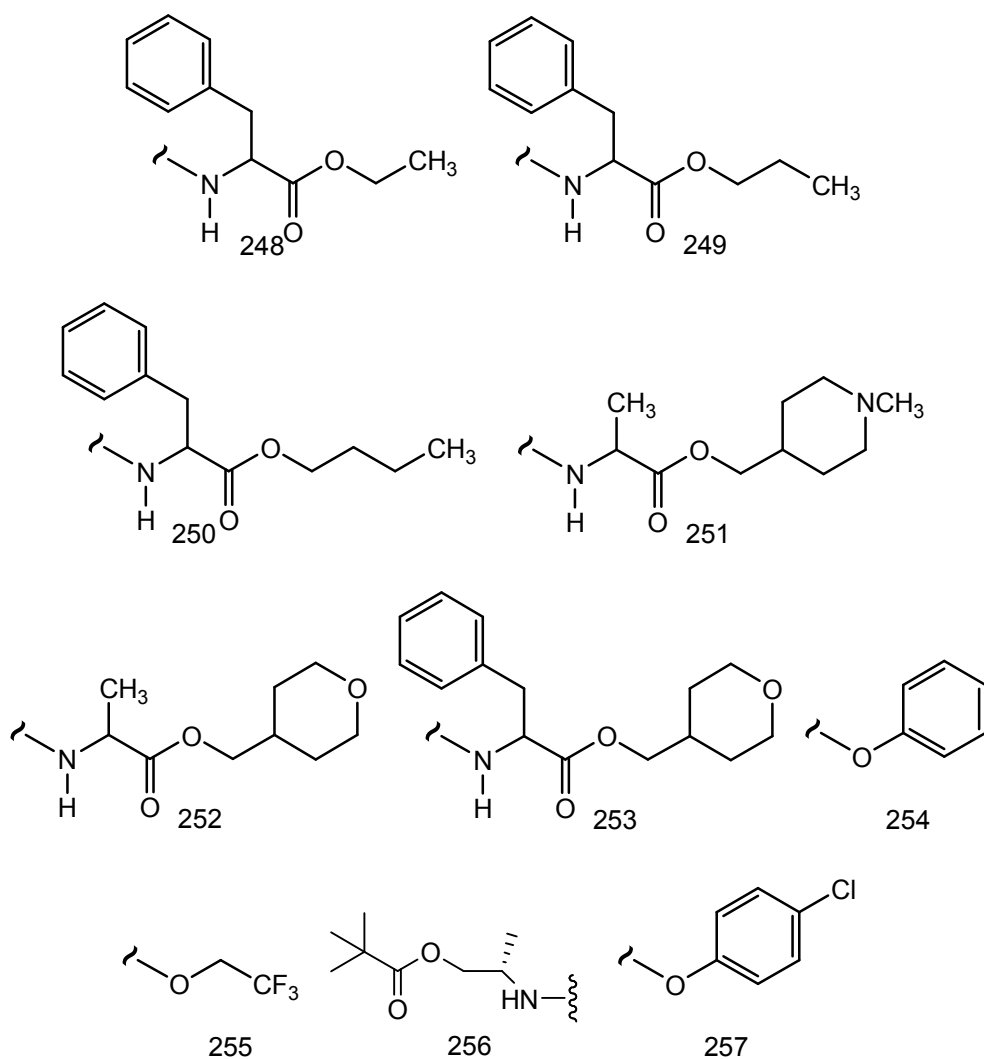
Tabla 20.37



5

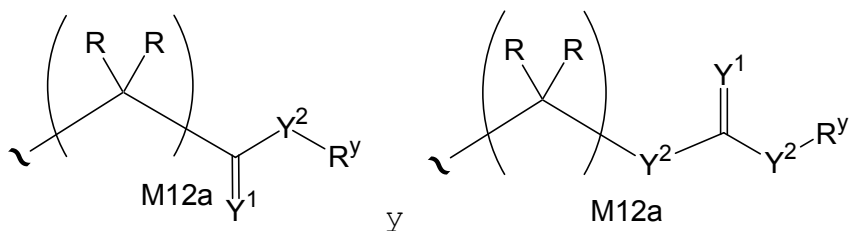
Tabla 30.1





5

Las modalidades de R^x incluyen ésteres, carbamatos, carbonatos, tioésteres, amidas, tioamidas y grupos urea:



10 Cualquier referencia a los compuestos de la invención que se describen en la presente también incluye una referencia a una sal fisiológicamente aceptable de los mismos. Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales derivadas de

15 una base apropiada, tal como un metal alcalino o uno alcalinotérreo (por ejemplo, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{+2} y Mg^{+2}), amonio

y NR_4^+ (donde R se define en la presente). Las sales fisiológicamente aceptables de un átomo de nitrógeno o un grupo amino incluyen (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfámicos, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; (b) sales formadas con ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido tánico, ácido palmítico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido poligalacturónico, ácido malónico, ácido sulfosalicílico, ácido glicólico, 2-hidroxí-3-naftoato, pamoato, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido ftálico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido etanosulfónico, lisina, arginina, ácido glutámico, glicina, serina, treonina, alanina, isoleucina, leucina y similares; y (c) sales formadas a partir de aniones elementales por ejemplo, cloro, bromo y yodo. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de un grupo hidroxí incluyen el anión de dicho compuesto combinado con un catión adecuado tal como Na^+ y NR_4^+ .

Para uso terapéutico, las sales de los ingredientes activos de los compuestos de la invención serán fisiológicamente aceptables, es decir, serán sales derivadas de un ácido o una base fisiológicamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos o bases que no son

fisiológicamente aceptables también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto fisiológicamente aceptable. Todas las sales, ya sea derivadas o no de un ácido o base fisiológicamente aceptable, se
5 encuentran dentro de alcance de la presente invención.

Finalmente, debe entenderse que las composiciones en la presente comprenden compuestos de la invención en su forma no ionizada, así como también formas zwitteriónicas y
10 combinaciones con cantidades estequiométricas de agua como en los hidratos.

Los compuestos de la invención, ejemplificados por las Fórmulas I-III y las Fórmulas IV-VI pueden tener centros
15 quirales, por ejemplo, átomos de carbono o fósforo quirales. Por lo tanto, los compuestos de la invención incluyen mezclas racémicas de todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros y atropisómeros. Además, los compuestos de la invención incluyen isómeros ópticos
20 enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos quirales asimétricos. En otras palabras, los centros quirales aparentes a partir de las representaciones se proporcionan como los isómeros quirales o mezclas racémicas. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los
25 isómeros ópticos individuales aislados o sintetizados, sustancialmente libres de sus compañeros enantioméricos o diastereoméricos, se encuentran todos dentro del alcance de la invención. Las mezclas racémicas se separan en sus isómeros individuales, sustancial y ópticamente puros, a
30 través de técnicas conocidas tales como, por ejemplo, la separación de sales diastereoméricas formadas con adyuvantes

ópticamente activos, por ejemplo, ácidos o bases, seguido de la reconversión en las sustancias ópticamente activas. En la mayoría de los casos, el isómero óptico deseado se sintetiza mediante reacciones estereoespecíficas, comenzando con el
5 estereoisómero apropiado del material de partida deseado.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse al compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" hace referencia
10 a moléculas que son superponibles a su compañero de imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren
15 en cuanto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes
20 especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar en procedimientos analíticos de alta resolución como electroforesis y
25 cromatografía.

"Enantiómeros" hace referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las convenciones y definiciones estereoquímicas utilizadas en la presente siguen en general a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., Nueva York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada plana. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se utilizan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro quiral o sus centros quirales. Los prefijos d y l, D y L o (+) y (-) se utilizan para indicar el signo de rotación, por medio del compuesto, de la luz polarizada plana, donde S, (-) o l significan que el compuesto es levógiro, mientras un compuesto con el prefijo R, (+), o d es dexógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, con la excepción de que son imágenes especulares entre sí. También se puede hacer referencia a un estereoisómero específico como un enantiómero y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o un racemato, que puede ocurrir donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

Siempre que un compuesto que se describe en la presente se sustituye por más de uno del mismo grupo designado, por ejemplo, "R" o "R¹", entonces se entenderá que los grupos

pueden ser iguales o diferentes, es decir, cada grupo se selecciona independientemente. Las líneas onduladas, ~~~~~, indican el sitio de uniones de enlaces covalentes con las subestructuras, grupos, restos o átomos contiguos.

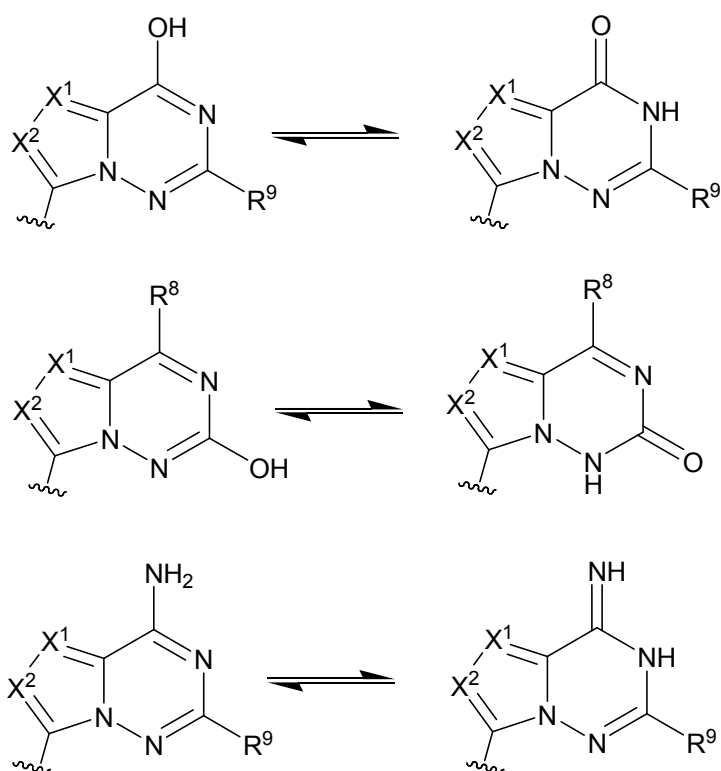
5

En determinados casos, los compuestos de la invención también pueden existir como isómeros tautoméricos. Aunque solo puede ilustrarse una sola estructura de resonancia deslocalizada, todas estas formas se contemplan todas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, pueden existir tautómeros ene-amina para sistemas de purina, pirimidina, imidazol, guanidina, amidina y tetrazol y todas sus posibles formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de la invención.

15

Un experto en la técnica reconocerá que los nucleósidos de pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,5-f][1,2,4]triazina, imidazo[1,2-f][1,2,4]triazina y [1,2,4]triazolo[4,3-f][1,2,4]triazina pueden existir en formas tautoméricas. Por ejemplo, pero no de modo taxativo, las estructuras (a) y (b) pueden tener formas tautoméricas equivalentes como se muestra a continuación.

20



a b.

Todas las formas tautoméricas posibles de los
 5 heterociclos en todas las modalidades descritas en la
 presente se encuentran dentro del alcance la invención.

Métodos de inhibición de la polimerasa del VHC

10 Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para
 inhibir la actividad de la polimerasa del VHC que comprenden
 la etapa de tratar una muestra que se sospecha que contiene
 VHC con una composición de la invención.

15 Las composiciones de la invención pueden actuar como
 inhibidores de la polimerasa del VHC, como intermedios para
 tales inhibidores o tener otras utilidades como se describe a
 continuación. Los inhibidores se enlazarán a lugares en la
 superficie o en una cavidad de la polimerasa del VHC que
 20 tenga una geometría única para la polimerasa del VHC. Las

composiciones que se unen a la polimerasa del VHC pueden unirse con grados de reversibilidad variables. Aquellos compuestos que se unen de forma sustancialmente irreversible son candidatos ideales para usarse en este método de la invención. Una vez marcadas, las composiciones que se unen de forma sustancialmente irreversible son útiles como sondas para detectar la polimerasa del VHC. Por consiguiente, la invención se refiere a métodos para detectar la polimerasa del VHC en una muestra que se sospecha que contiene polimerasa del VHC, que comprende las etapas de: tratar una muestra que se sospecha que contiene polimerasa del VHC con una composición que comprende un compuesto de la invención unido a un marcador y observar el efecto de la muestra en la actividad del marcador. Los marcadores adecuados son bien conocidas en el campo del diagnóstico e incluyen radicales libres y estables, fluoróforos, radioisótopos, enzimas, grupos quimioluminiscentes y cromógenos. Los compuestos de la presente se marcan de manera convencional mediante el uso de grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, sulfhidrilo o amino.

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen polimerasa del VHC incluyen materiales naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de células o tejidos; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada y

similares. Típicamente, se sospechará que la mezcla contiene un organismo que produce polimerasa del VHC, con frecuencia un organismo patógeno tal como el VHC. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas
5 de agua/solvente orgánico. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

La etapa de tratamiento de la invención comprende
10 agregar la composición de la invención a la muestra o comprende agregar un precursor de la composición a la muestra. La etapa de adición comprende cualquier método de administración tal como se describe anteriormente.

15 Si se desea, la actividad de la polimerasa del VHC luego de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos para detectar la actividad de la polimerasa del VHC. Se contemplan todos los métodos cuantitativos,
20 cualitativos y semicuantitativos para determinar la actividad de la polimerasa del VHC. Típicamente, se aplica uno de los métodos de análisis descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo
25 vivo.

Los organismos que contienen la polimerasa del VHC incluyen el virus VHC. Los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento o profilaxis de infecciones por VHC
30 en animales o en el hombre.

Sin embargo, al analizar los compuestos capaces de inhibir los virus de inmunodeficiencia humana, debería tenerse en cuenta que los resultados de los ensayos de enzimas pueden no estar correlacionados con ensayos de cultivo de células. Por lo tanto, la principal herramienta de análisis debería ser un ensayo basado en células.

Detección de inhibidores de la polimerasa del VHC

Las composiciones de la invención se examinan mediante cualquiera de las técnicas convencionales para evaluar la actividad de las enzimas para detectar la actividad inhibitoria contra la polimerasa del VHC. Dentro del contexto de la invención, típicamente, primero se examinan las composiciones para detectar la inhibición de polimerasa del VHC *in vitro* y luego se examinan las composiciones que muestren actividad inhibitoria para detectar la actividad *in vivo*. Las composiciones que tienen K_i (constantes inhibitorias) *in vitro* menores que alrededor de 5×10^{-6} M, típicamente menores que alrededor de 1×10^{-7} M y preferentemente menores que alrededor de 5×10^{-8} M se prefieren para su uso *in vivo*.

Los análisis *in vitro* útiles ya se han descrito detalladamente y no serán desarrollados aquí. Sin embargo, los ejemplos describen ensayos *in vitro* adecuados.

Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se encuentran formulados con portadores y excipientes convencionales, los

cuales se seleccionarán de acuerdo con la práctica común. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril y cuando se desean para otra
5 administración que no sea la oral, serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones opcionalmente contendrán excipientes tales como aquellos que se establecen en el "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes,
10 agentes quelantes tales como EDTA, carbohidratos tales como dextrano, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones varía de alrededor de 3 a alrededor de 11, pero es comúnmente de alrededor de 7 a 10.

15

Si bien es posible que los ingredientes activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos en formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones, tanto para uso veterinario como humano, de la invención comprenden al
20 menos un ingrediente activo, tal como se define anteriormente, junto con uno o más portadores aceptables del mismo y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación
25 y fisiológicamente inocuos para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración que anteceden. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma de
30 dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la

farmacia. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Dichos métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que
5 constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme y profunda, el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego, si fuera necesario, dándole forma al producto.

10

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del
15 ingrediente activo, como un polvo o gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo se puede administrar también como un bolo, electuario o pasta.

20

Un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante compresión del ingrediente activo en una máquina adecuada en
25 forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo
30 humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente

se formulan de modo de proporcionar una liberación retardada o controlada del ingrediente activo a partir de allí.

Para las infecciones oculares o de otros tejidos
5 externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica que contiene el o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo uno o más
10 ingredientes activos en un intervalo de entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p , tal como 0.6% p/p , 0.7% p/p , etc.), preferentemente 0.2 a 15% p/p y más preferentemente 0.5 a 10% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos pueden emplearse con una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera
15 alternativa, los ingredientes activos pueden formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base cremosa puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol
20 polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de manera deseable un compuesto que mejora la
25 absorción o penetración del ingrediente activo en la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de dichos potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

30 La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una

manera que se conoce. Si bien la fase puede comprender meramente un emulsionante (de otra manera conocido como emulgente), comprende, de manera deseable, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o tanto con una grasa como con un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrofílico junto con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizante o estabilizantes componen la llamada cera emulsionante y la cera junto con el aceite y la grasa componen la llamada base de ungüento emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones cremosas.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en alcanzar las propiedades cosméticas deseadas. La crema debería ser preferentemente un producto no graso, que no manche y lavable, con una consistencia adecuada para evitar las pérdidas en tubos u otros recipientes. Pueden utilizarse ésteres de alquilo mono- o dibásicos, de cadena recta o ramificada, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como

Crodamol CAP; los últimos tres son los ésteres que se prefieren. Estos pueden usarse solos o combinados, dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, se utilizan lípidos con un punto de fusión alto
5 tales como parafina blanca suave y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas, según la presente invención, comprenden una combinación de acuerdo con la
10 invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para la vía de administración pretendida. Cuando se
15 utiliza para uso oral, se pueden preparar, por ejemplo, comprimidos, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con
20 cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación
25 agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de
30 calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes desintegrantes y de granulación, tales como almidón

de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar
5 recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retardar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de esa manera proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material
10 de acción retardada tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura donde el
15 ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

20

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como
25 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (por ej., lecitina), un producto de condensación de
30 un óxido de alquileo con un ácido graso (por ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de

etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ej., monooleato de sorbitán de polioxietileno). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, tales como etilo o p-hidroxibenzoato de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

10

Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se puede agregar agentes endulzantes, tales como los establecidos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por medio de la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

20

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por medio de la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados están ejemplificados por aquellos descritos anteriormente. También pueden estar presentes excipientes

25

30

adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también
5 pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural tales como goma
10 acacia y goma tragacanto, fosfatidas de origen natural tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de
15 polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elíxires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un agente
20 saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa.
25 Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un
30 diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un

polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se pueden utilizar convencionalmente como un
5 solvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico también se pueden usar en la preparación de inyectables.

10

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación unitaria variará según el hospedador tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una
15 formulación de liberación en el tiempo que se desea para administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de un material portador que puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las
20 composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a alrededor de 500 µg de
25 ingrediente activo por mililitro de solución, de modo que pueda ocurrir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de alrededor de 30 mL/hr.

Las formulaciones adecuadas para la administración
30 tópica al ojo también incluyen gotas para los ojos donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador

adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en dichas formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, de manera ventajosa de 0.5 a 10% y particularmente alrededor de 1.5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, a menudo sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

15

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de entre 0.1 a 500 micrones, tal como 0.5, 1, 30, 35, etc., las cuales se administran mediante una inhalación rápida a través de las fosas nasales o mediante la inhalación a través de la boca de modo de alcanzar los alvéolos. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco pueden prepararse según métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos usados hasta el momento en el tratamiento o

25
30

profilaxis de las infecciones por VHC como se describe a continuación.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que se conocen en la técnica como adecuados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que tornan la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, tales como ampollas selladas y frascos, y se pueden almacenar en condiciones de liofilización requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria que se prefieren son aquellas que contienen una dosis diaria o una subdosis unitaria diaria, tal como se mencionó anteriormente, o una fracción adecuada de las mismas, del ingrediente activo.

Debe comprenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de esta invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en
5 cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona adicionalmente composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo
10 como se define anteriormente con un portador veterinario para estas.

Los portadores veterinarios son materiales útiles para administrar la composición y pueden ser materiales sólidos,
15 líquidos o gaseosos que son de otra manera inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía oral, parenteral o por cualquier otra vía deseada.

20

Los compuestos de la invención se utilizan para proporcionar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen como ingrediente activo uno o más compuestos de la invención ("formulaciones de liberación
25 controlada"), en las cuales la liberación del ingrediente activo es controlada y regulada para permitir una dosis con menor frecuencia o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad de un ingrediente activo determinado.

30

La dosis eficaz del ingrediente activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se esté tratando, la

toxicidad, de si el compuesto se está utilizando como profiláctico (dosis más bajas) o contra una infección vírica activa, el método de administración y la formulación farmacéutica, y la determinará el médico utilizando estudios de incremento de dosis convencionales. Puede esperarse que sea de alrededor de 0.0001 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal por día; típicamente, de alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día; más típicamente, de alrededor de .01 a alrededor de 5 mg/kg de peso corporal por día; aun más típicamente, de alrededor de .05 a alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis que se prefiere para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal puede variar de 1 mg a 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg y puede adoptar la forma de dosis unitarias o múltiples.

Vías de administración

Uno o más compuestos de la invención (a los que se hace referencia en la presente como los ingredientes activos) se administran por medio de cualquier vía adecuada para la afección que se vaya a tratar. Las vías adecuadas incluyen la oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo la subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural) y similares. Se comprenderá que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que se encuentran oralmente biodisponibles y pueden dosificarse oralmente.

Terapia combinada

Las combinaciones de los compuestos de la Fórmula I-III y Fórmula IV-VI se seleccionan típicamente en función de la afección que se vaya a tratar, la reactividad cruzada de los ingredientes y las propiedades farmacológicas de la combinación. Por ejemplo, cuando se trata una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención se combinan con otros agentes terapéuticos activos (tales como los descritos en la presente).

Las composiciones de la invención son también utilizadas en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales. Preferentemente, los otros ingredientes o agentes terapéuticos activos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos u otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

De forma más específica, uno o más compuestos de la presente invención puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

1) interferones, por ej., rIFN pegilado alfa 2b (PEG-Intron), rIFN pegilado alfa 2a (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferón, subalín),
 5 interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferón), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-
 10 005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado) y belerofón

2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),

3) inhibidores de la proteasa NS3 de VHC, por ejemplo,
 15 boceprevir (SCH-503034 , SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227),

20 4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,

5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin y MitoQ,

6) inhibidores de nucleótidos o nucleósidos de la
 25 polimerasa NS5B de VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,

7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B de VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072,
 30 BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-

48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,

8) inhibidores de NS5A del VHC, por ej., AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689), y BMS-790052,

5 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,

10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,

10 11) inhibidores IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,

13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo,
 15 timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032,
 20 BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788 y VX-497 (merimepodib)

14) antagonistas mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de
 25 escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);

15) antagonistas de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

16) inhibidores de la enzima convertidora de
 30 angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril,

ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

5 18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

En aun otra modalidad, la presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Según la presente invención, el agente terapéutico utilizado en combinación con el compuesto o composición de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se usa en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los agentes
20 terapéuticos utilizados en combinación con el compuesto o composición de la presente invención pueden ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa,
25 antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores
30 de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores

farmacocinéticos u otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

De forma más específica, las composiciones de uno o más compuestos de la presente invención puede combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

1) interferones, por ej., rIFN pegilado alfa 2b (PEG-Intron), rIFN pegilado alfa 2a (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferona, Alfanativa, Multiferón, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferón), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilado) y belerofón

2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidina),

3) inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034 , SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531 e ITMN-191 (R-7227),

4) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,

5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibilin y MitoQ,

6) inhibidores de nucleótidos o nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048),

IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,

7) inhibidores no nucleosídicos de la polimerasa NS5B del VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,

8) inhibidores NS5A de VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,

9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,

10) inhibidores de la ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,

11) inhibidores IRES del VHC, por ejemplo, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,

13) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788 y VX-497 (merimepodib)

14) antagonistas mevalonato descarboxilasa, por ejemplo, estatinas, inhibidores de HMGCoA sintasa (por ejemplo, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (por ejemplo, ácido zaragózico);

15) antagonistas de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;

5 16) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril;

17) otros agentes antifibróticos, por ejemplo, amilorida y

10 18) antagonistas de endotelina, por ejemplo, bosentán y ambrisentán.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico combinado que comprende:

15 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del
20 grupo que consiste en compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH,
25 inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de
30 VHC y otros fármacos para tratar el VHC y combinaciones de los mismos.

Se pueden seleccionar combinaciones de los compuestos de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI y agentes terapéuticos activos adicionales para tratar a pacientes infectados con VHC y otras afecciones tales como las infecciones por VIH. Por consiguiente, los compuestos de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI pueden combinarse con uno o más compuestos útiles en el tratamiento del VIH, por ejemplo, compuestos que inhiben la proteasa del VIH, inhibidores no nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleosídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores nucleotídicos del VIH de la transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de la ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, inhibidores de la ciclofilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de VHC y otros fármacos para tratar el VHC.

De forma más específica, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa de VIH, por ejemplo, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859, DG35, L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, y GW640385X, DG17, PPL-100, 2) un inhibidor no nucleosidico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-

963, MIV-150 y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806, 3) un inhibidor nucleosídico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, 5 zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvucitabina, alovudina, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida, fozivudina tidoxil, fosalvudina tidoxil, apricitibina (AVX754), amdoxovir, KP-1461, abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + 10 lamivudina, 4) un inhibidor nucleotídico de VIH de la transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, 15 derivados de la curcumina, ácido cicórico, derivados del ácido cicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados del ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenetílico del ácido cafeico, derivados del éster fenetílico del ácido 20 cafeicor, tirfostina, derivados de la tirfostina, quercetina, derivados de la quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035, MK-2048, BA-011, BMS-538158, GSK364735C, 6) un inhibidor de gp41, por ejemplo, enfuvirtida, sifuvirtida, FB006M, TRI- 25 1144, SPC3, DES6, Locus gp41, CovX y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, 8) un inhibidor de entrada, por ejemplo, SP01A, TNX-355, 9) un inhibidor de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, immunitin, 10) un inhibidor de 30 CCR5, por ejemplo, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471, PRO-140, INCB15050, PF-232798, CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un

interferón, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado, rIFN-alfa 2a pegilado, rIFN-alfa 2b, IFN alfa-2b XL, rIFN-alfa 2a, IFN alfa consensus, indergén, rebif, locteron, AVI-005, PEG-indergén, IFN-beta pegilada, interferón oral alfa, ferón, reoferón, alfa intermax, r-IFN-beta, indergén + actimmune, IFN-omega con DUROS y albuferón, 12) análogos de la ribavirina, por ejemplo, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirina) 13) inhibidores de NS5a, por ejemplo, A-831, A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, por ejemplo, NM-283, valopicitabina, R1626, PSI-6130 (R1656), IDX184, PSI-7851, HCV-796, BILB 1941, MK-0608, NM-107, R7128, VCH-759, PF-868554, GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, por ejemplo, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, MX-3253 (celgosivir) y UT-231B, 17) hepatoprotectores, por ejemplo, IDN-6556, ME 3738, MitoQ y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos del VHC, por ejemplo, derivados de benzimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, por ejemplo, zadaxín, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, bavituximab, oglufanide, PYN-17, KPE02003002, actilón (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100 y SPI452, 20) inhibidores de ARNsa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti-VIH, por ejemplo, VGV-1, PA-457 (bevirimat), ampligén, HRG214, citolina, polymun, VGX-410, KD247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119, ALG889 y PA-1050040.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en una forma de dosificación unitaria para la administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia combinada puede administrarse como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones.

10

La coadministración de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos activos adicionales en general se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, de manera que las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos activos estén ambos presentes en el cuerpo del paciente.

20

La coadministración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención en segundos, minutos u horas a partir de la administración de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede administrarse primero, seguida segundos o minutos después por la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. De manera alternativa, primero puede administrarse una dosis unitaria de uno o más

30

agentes terapéuticos adicionales, seguida de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención luego de unos segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguida, luego de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más agentes terapéuticos activos adicionales primero, seguida, luego de un periodo de horas (por ejemplo, de 1 a 12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y efecto "sinérgico", es decir, el efecto que se logra cuando los ingredientes activos utilizados en conjunto es superior a la suma de los efectos que resultan del uso de los compuestos de forma individual. Un efecto sinérgico puede lograrse cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) administrados de manera alternada o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en una terapia alternada, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos, píldoras o cápsulas separadas o mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia alternada, se administra secuencialmente, es decir, en serie, una dosis eficaz de cada ingrediente activo, mientras que en la terapia combinada se administran a la vez

dosis eficaces de dos o más ingredientes activos. Un efecto antiviral sinérgico denota un efecto antiviral que es mayor a los efectos puramente aditivos que se prevén de los compuestos individuales de la combinación.

5

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, el cual comprende: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de
10 Fórmula I-III y Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por el cual la polimerasa del VHC se inhibe.

En aun otra modalidad, la presente solicitud
15 proporciona un método para inhibir la polimerasa del VHC en una célula, el cual comprende: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente
20 terapéutico activo adicional, por el cual la polimerasa del VHC se inhibe.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para inhibir la polimerasa del VHC en una
25 célula, el cual comprende: poner en contacto una célula infectada con VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional seleccionado del grupo que
30 consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores

de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de
5 nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o
10 mezclas de los mismos.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende: administrarle al paciente una cantidad
15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona un método para tratar el VHC en un paciente, el cual comprende: administrar al paciente una cantidad
20 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I-III y Fórmula IV-VI; o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo
25 adicional, por el cual la polimerasa del VHC se inhibe.

En aun otra modalidad, la presente solicitud proporciona métodos para tratar el VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad
30 terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I-III y Fórmula IV-VI o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente

aceptable del mismo, y al menos un agente terapéutico activo adicional se selecciona del grupo que consiste en uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonistas de endotelina, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos u otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

En aun otras modalidades, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una infección por VHC en un paciente.

Metabolitos de los compuestos de la invención

Dentro del alcance de la invención también se encuentran los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos en la presente, en la medida en que dichos productos sean novedosos y no evidentes en comparación con la técnica anterior. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, debido principalmente a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos novedosos y

no evidentes producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente como para proporcionar un producto metabólico de este. Dichos productos

5 se identifican típicamente preparando un compuesto radiomarcado de la invención (por ejemplo, ^{14}C o ^3H), administrándolo de forma parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, mayor a alrededor de 0.5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobayo, mono o ser humano, dejando

10 pasar un tiempo suficiente como para que se produzca el metabolismo (típicamente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente debido a que están marcados (otros se aíslan

15 mediante el uso de anticuerpos capaces de unir epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, por medio de análisis MS o NMR. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los

20 estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de la conversión, mientras no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención, incluso si no

25 poseen actividad inhibitoria de la polimerasa del VHC propia.

Las recetas y métodos para determinar la estabilidad de los compuestos en secreciones gastrointestinales sucedáneas son conocidos. Los compuestos se definen en la presente como

30 estables en el tracto gastrointestinal cuando menos de alrededor de 50 moles por ciento de los grupos protegidos se

encuentran desprotegidos en jugos gástricos o intestinales
sucedáneos tras la incubación durante 1 hora a 37°C. Solo
porque los compuestos sean estables frente al tracto
gastrointestinal no significa que no puedan ser hidrolizados
5 *in vivo*. Los profármacos de la invención serán típicamente
estables en el sistema digestivo pero pueden ser hidrolizados
sustancialmente ante el fármaco original en el lumen
digestivo, hígado u otro órgano metabólico o dentro de
células en general.

10

Ejemplos

Se utilizan determinadas abreviaturas y acrónimos para
describir los detalles experimentales. Aunque la mayoría de
15 estos serán comprendidos por los expertos en la técnica, la
Tabla 1 contiene una lista de muchas de estas abreviaturas y
acrónimos.

Tabla 1. Lista de abreviaturas y acrónimos

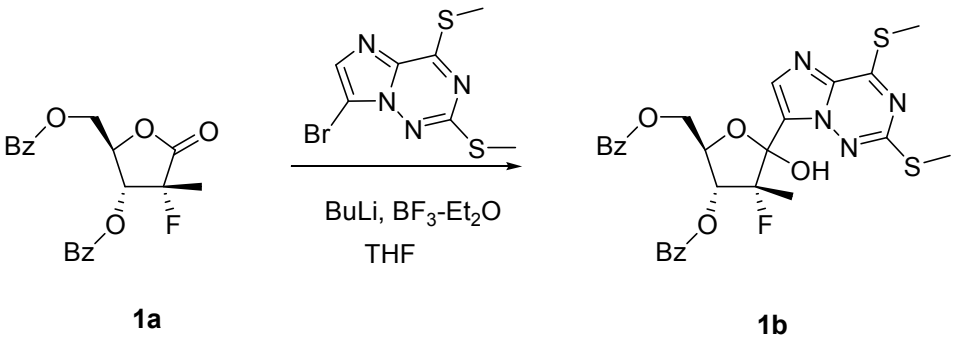
Abreviatura	Significado
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
Bn	bencilo
BnBr	bromuro de bencilo
BSA	bis(trimetilsilil)acetamida
BzCl	cloruro de benzoílo
CDI	carbonyldiimidazol
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DBU	1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno
DCA	dicloroacetamida
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMTC1	cloruro de dimetoxitritilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTr	4, 4'-dimetoxitritilo
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
ESI	ionización por electropulverización
HMDS	hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LDA	diisopropilamida de litio
LRMS	espectro de masas de baja resolución
MCPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MMTC	cloruro de monometoxitritilo
m/z o m/e	índice de masa con respecto a la carga
MH ⁺	masa más 1
MH ⁻	masa menos 1
MsOH	ácido metanosulfónico
MS o ms	espectro de masas
NBS	N-bromosuccinimida
Ph	fenilo
ta o t.a.	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TMSCl	clorotrimetilsilano

TMSBr	bromotrimetilsilano
TMSI	yodotrimetilsilano
TMSOTf	(trimetilsilil)trifluorometilsulfonato
TEA	triethylamina
TBA	tributilamina
TBAP	pirofosfato de tributilamonio
TBSCl	cloruro de t-butildimetilsililo
TEAB	bicarbonato de trietilamonio
TFA	ácido trifluoroacético
TLC o tlc	cromatografía de capa fina
Tr	trifenilmetilo
Tol	4-metilbenzoílo
Turbo Grignard	mezcla 1:1 de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio
δ	partes por millón campo abajo de tetrametilsilano

Preparación de los Compuestos

Compuesto 1



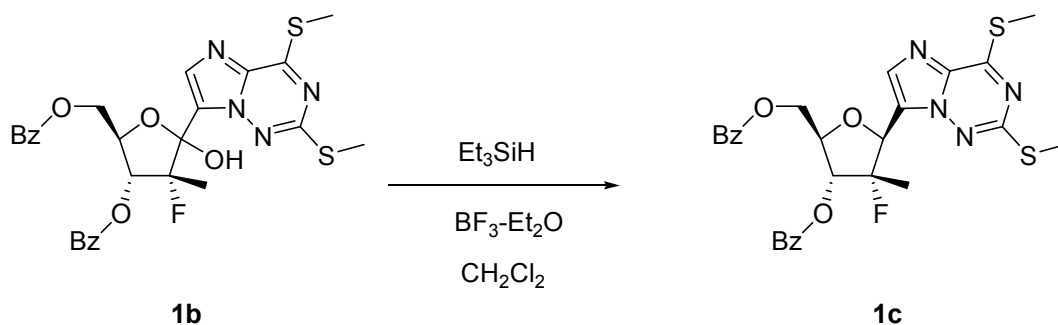
5

10

A una suspensión de 7-bromo-2,4-bis-metilsulfanil-imidazo[2,1-f][1,2,4]triazina (preparada de acuerdo con WO2008116064, 500 mg, 1.72 mmol) en THF anhidro (5 mL) se le agregó gota a gota BuLi (1.6 M en hexanos, 1.61 mL, 2.41 mmol) a -78 °C. La suspensión se convirtió en una solución parda rojiza luego de 5 minutos y luego se agregó gota a gota

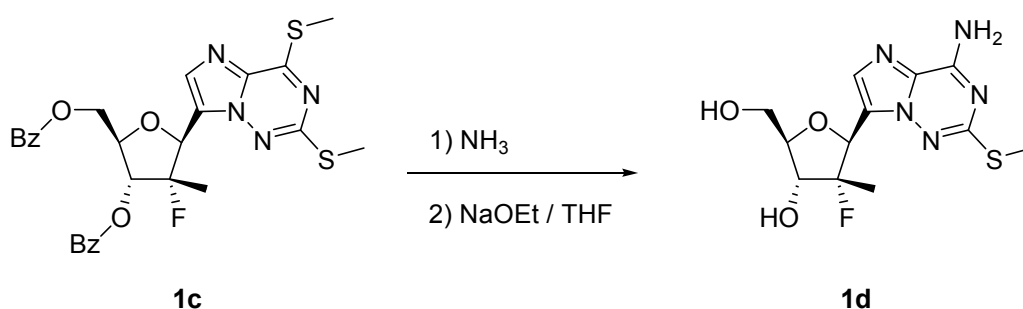
una mezcla de **1a** (preparada de acuerdo con WO 200631725, 675 mg, 1.81 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (2.40 mL, 1.89 mmol) en THF (5 mL) a la mezcla. Luego de agitar durante 2 horas a -78 °C, se agregó NH₄Cl saturado para inactivar la
 5 reacción. La mezcla se diluyó con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc / hexanos), para proporcionar **1b** como una espuma color amarillo intenso (650 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 2H), 6.40 (brs, 1H), 6.01 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.62 (d, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -167.5. MS = 585.1 (M + H⁺).

15

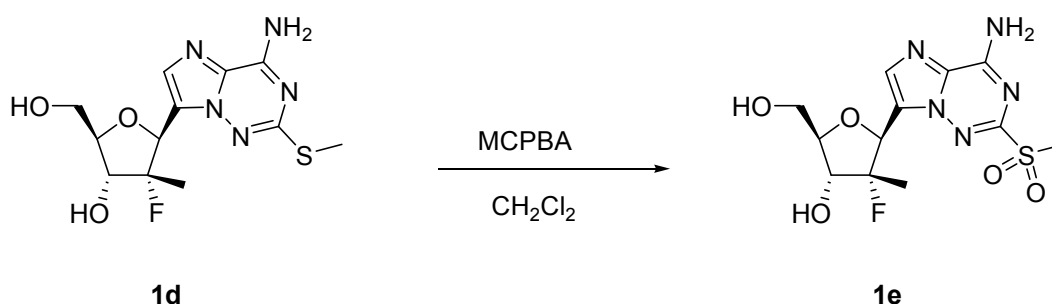


A una solución de **1b** (820 mg, 1.40 mmol) en diclorometano (20 mL), se le agregaron eterato de trifluoruro de boro (2 mL) y trietilsilano (2 mL) y se agitó a
 20 temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó eterato de trifluoruro de boro (1 mL) y trietilsilano (1 mL) adicional, y se agitó durante 7 días. La mezcla se diluyó con diclorometano y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc / hexanos), para proporcionar
 25

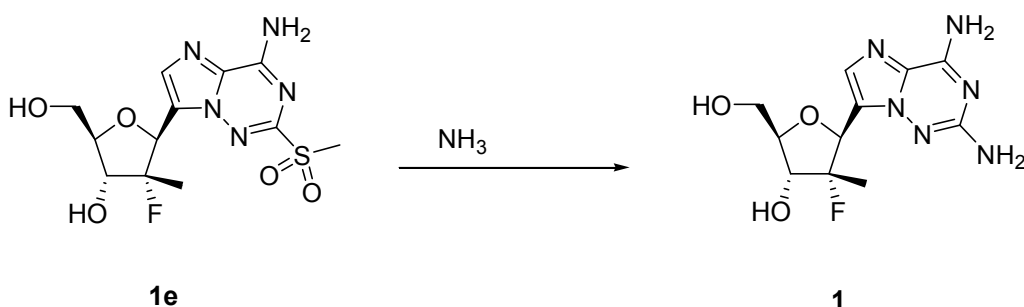
1c (605 mg, 76%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.78 (m, 2H), 4.80 (dd, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.32 (d, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -149.9. MS = 569.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).



El compuesto **1c** (635 mg, 1.12 mmol) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 mL) y el reactor de bomba se selló fuertemente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó y el residuo sólido se disolvió en THF (10 ml) y MeOH (10 ml). Se agregó etóxido de sodio (25% p. 0.63 mL) y se agitó a 60 °C durante 40 minutos. La mezcla se neutralizó con AcOH y se concentró. El residuo se purificó por RP HPLC para proporcionar el producto **1d** (175 mg, 48%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21 (brs, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.45 (brs, 1H), 5.43 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.09 (d, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6): δ -153.5. MS = 330.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

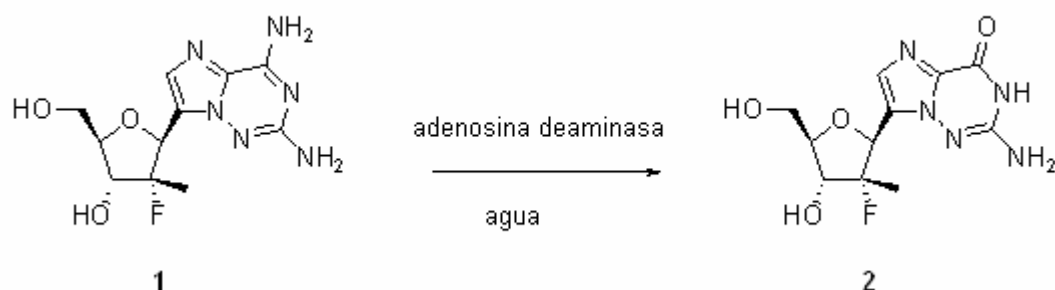


A una solución de **1d** (175 mg, 0.53 mmol) en diclorometano (11 mL) se le agregó MCPBA (370 mg, ~ 1.5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró, para dar como resultado **1e** bruto que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS = 362.0 (M + H⁺).



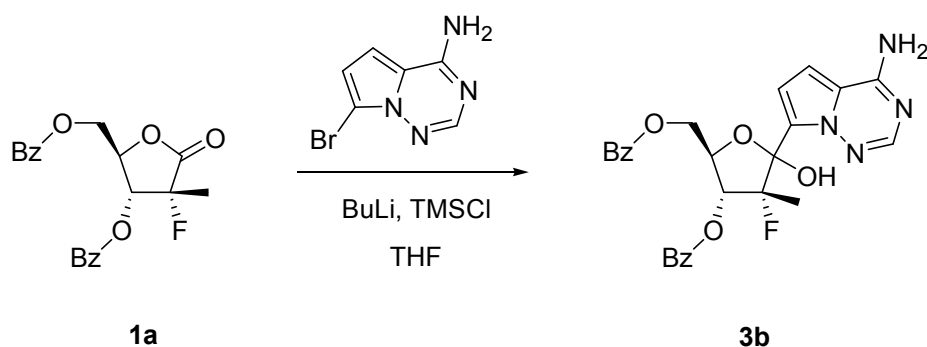
El compuesto **1e** (obtenido de la reacción previa) se colocó en un reactor de bomba de acero. Se cargó amoníaco líquido (~30 mL) y el reactor de bomba se selló fuertemente. La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 días. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el amoníaco se evaporó. El residuo sólido se purificó mediante RP HPLC para dar como resultado el compuesto **1** (105 mg, 66% en dos etapas). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.31 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.6, 23.2, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 1.05 (d, *J* = 22.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O): δ -153.5. MS = 299.2 (M + H⁺).

Compuesto 2



A una solución del compuesto **1** (82 mg, 0.28 mmol) en agua (340 mL) se le agregó adenosina deaminasa (A5168 de bazo bovino tipo IX de Sigma-Aldrich, 0.125 unidad por mL de agua) y se agitó a 37 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante RP HPLC, para proporcionar el compuesto **2** (56 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.35 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 25.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 22.6, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (dd, *J* = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 23.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, D₂O): δ -153.4. MS = 300.2 (M + H⁺).

Compuesto 3



A una suspensión de 7-bromo-pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (preparado de acuerdo con WO2007056170, 2.13 g, 10 mmol) en THF (20 mL), se le agregó TMSCl (2.66 mL, 21 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en argón. Luego de enfriar a -78 °C, se agregó gota a gota una solución de BuLi (1.6 M, 21 mL, 33 mmol) en hexanos. La mezcla se agitó durante 1 hora a la

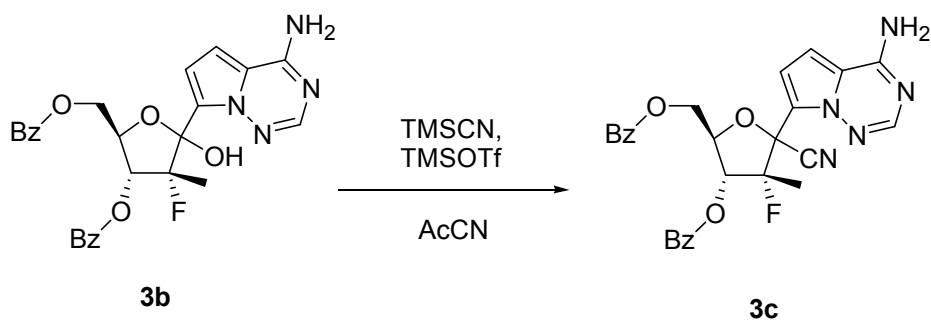
misma temperatura. Luego se agregó una solución de **1a** (preparada de acuerdo con WO 200631725, 4.46 g, 12 mmol) en THF (10 mL). Luego de agitar durante 2 horas a -78 °C, se agregó cloruro de amonio saturado para inactivar la reacción.

5 La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo / hexanos), para proporcionar **3b** como un sólido amarillo (1.6 g, 32%). MS = 507.1 (M + H⁺).

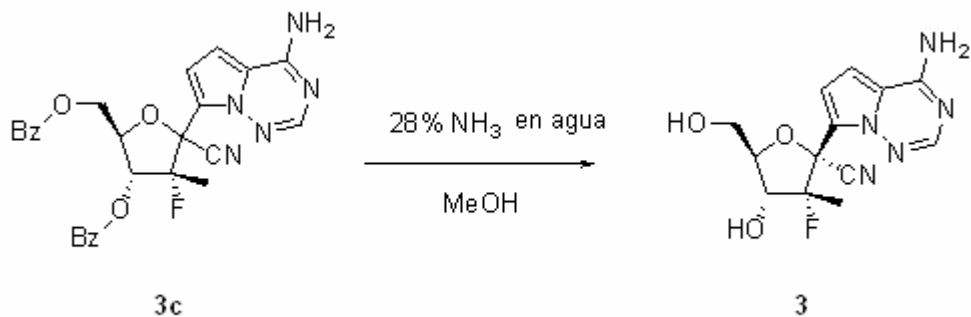
10

Procedimiento alternativo para el compuesto 3b utilizando 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano en vez de clorotrimetilsilano

15 A una suspensión de 7-bromo-pirrólo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamina (500 mg, 2.35 mmol) en THF (6.5 mL) se le agregó BuLi (1.6 M en hexanos, 1.6 mL) a -78 °C. Luego de 30 minutos, se agregó una solución de 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (538 mg, 2.4 mmol) en THF (1.2
20 mL). Luego de 45 minutos, se agregó BuLi (1.6 mL). Luego de 30 minutos adicionales, se agregó BuLi (1.5 mL). Luego de 30 minutos, se agregó una solución de **1a** (610 mg, 1.64 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 horas en argón. Se agregó ácido acético (0.7 mL)
25 gota a gota para inactivar la reacción, seguida de la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo / hexanos), para proporcionar
30 **3b** (320 mg, 40%). El **1a** de partida también se recuperó (350 mg) a partir de la cromatografía.



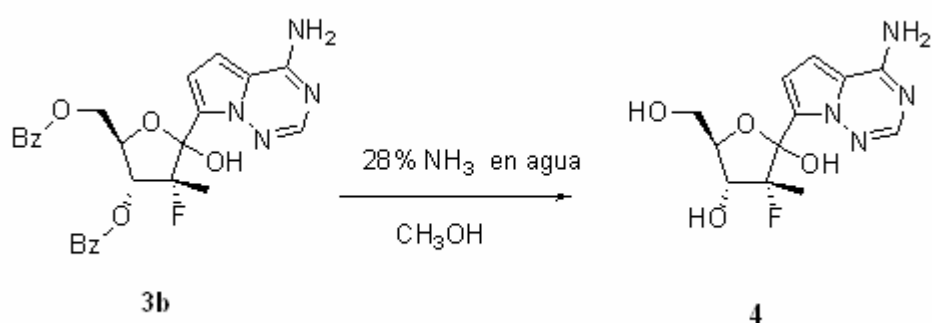
A una solución del compuesto **3b** (50 mg, 0.1 mmol) y TMSCN (67 uL, 0.5 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) a 0 °C se le
 5 agregó TMSOTf (91 uL, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 65 °C durante 3 días. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente y se diluyó con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre
 10 Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo/ agua) para dar el compuesto deseado **3c** (28 mg, 54%). MS = 516.1 (M + H⁺).



15 A una solución de **3c** (56 mg, 0.11 mmol) en metanol (1.2 mL) se le agregó hidróxido de amonio (28% en agua, 0.8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (agua / acetonitrilo), para dar como resultado el compuesto **3** (20
 20 mg, 60%). ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 7.88 (s, 1H), 7.07 (d, 1H),

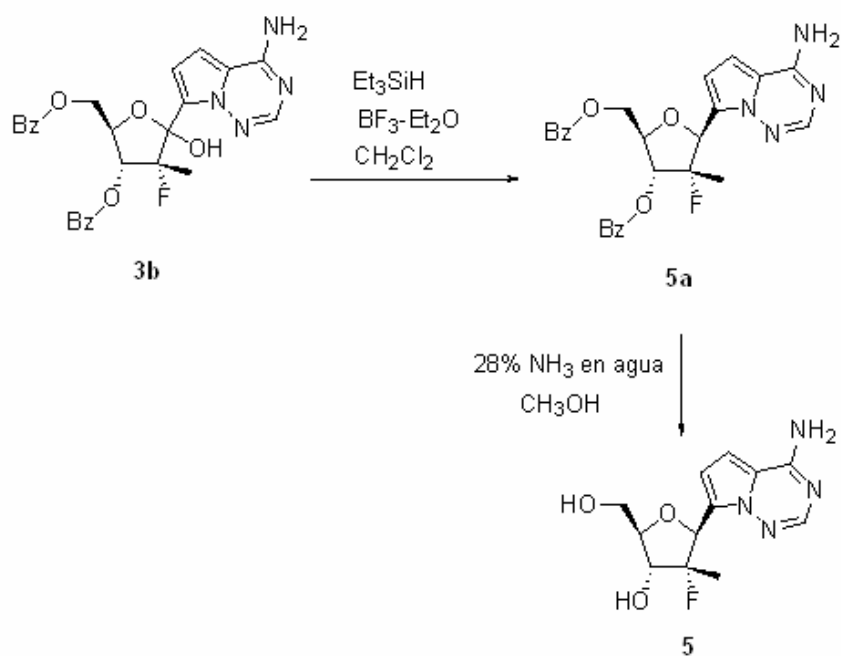
6.92 (d, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 1.15 (d, 3H). MS = 308.1 (M + H⁺).

Compuesto 4



5 A una solución del compuesto **3b** (60 mg, 0.12 mmol) en metanol (0.5 mL) se le agregó hidróxido de amonio (28% en agua, 0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (agua / acetonitrilo), para dar como
10 resultado el compuesto **4** (25 mg, 70%). MS = 299.1 (M + H⁺).

Compuesto 5



El compuesto **3b** se convirtió al compuesto **5a** mediante
15 un procedimiento similar a la conversión de **1b** en **1c**. El compuesto **5a** se convirtió al compuesto **5** mediante un procedimiento similar a la conversión de **3c** en **3**. ¹H NMR (300

MHz, D₂O): δ 7.68 (s, 1H), 6.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 3.95 (m, 3H), 3.74 (dd, 1H), 0.98 (d, J = 22.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O): δ -154.2. MS = 283.2 (M + H⁺).

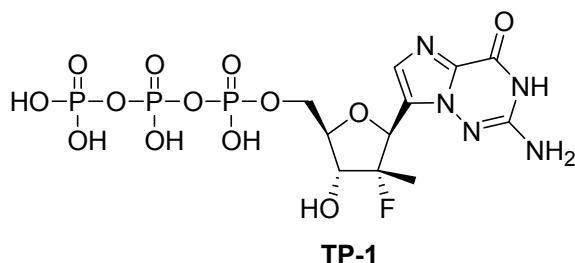
5

Procedimiento general para la preparación de un trifosfato nucleosídico:

Se carga un nucleósido (~20 mg) en un matraz con forma de pera (5-15 mL). Se agrega fosfato de trimetilo (0.5-1.0 mL). La solución se enfría con un baño de agua helada. Se agregó POCl₃ (40-45 mg) y se agita a 0 °C hasta que la reacción está completa (1 a 4 horas; el progreso de la reacción se monitorea mediante HPLC de intercambio de iones; se prepararon muestras analíticas tomando ~3 μ L de la mezcla de reacción y diluyéndolos con 1.0 M de Et₃NH₂CO₃ (30 a 50 μ L)). Luego se agrega una solución de pirofosfato-Bu₃N (250 mg) y Bu₃N (90 a 105 mg) en acetonitrilo o DMF (1-1.5 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.3 a 2.5 horas y luego la reacción se inactivó con 1.0 M de Et₃NH₂CO₃ (~5 mL). La mezcla resultante se agita por 0.5 a 1 horas adicionales mientras se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta la sequedad, se vuelve a disolver en agua (4 L) y se purifica mediante HPLC de intercambio de iones. Las fracciones que contienen el producto deseado se concentran hasta la sequedad, se disuelven en agua (~5 mL), se concentran hasta la sequedad y se disuelven otra vez en agua (~5 mL). Se agrega NaHCO₃ (30 a 50 mg) y se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en agua y se concentra hasta sequedad otra vez. Este proceso se repite de 2 a 5 veces. Luego el residuo se somete a purificación C-18 HPLC, para dar como

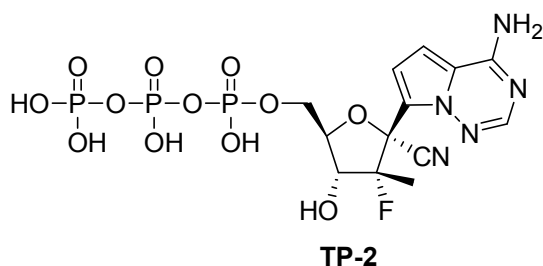
resultado el producto deseado como un sodio o una sal. De manera alternativa, la mezcla de reacción bruta se somete a C-18 HPLC primero y luego a purificación por HPLC de intercambio de iones para dar como resultado el producto deseado como una sal de trietilamonio.

Compuesto TP-1



El **compuesto TP-1** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 2** como material de partida. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.44 (s, 1H), 5.45 (d, J = 25.5 Hz, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 and 2'-C- CH_3). ^{31}P NMR (121.4 MHz, D_2O): δ -9.5 (d, J = 22.1 Hz), -11.0 (d, J = 19.9 Hz), -23.2 (t, J = 23.0 Hz). ^{19}F NMR (282 MHz, D_2O): δ -153.9.

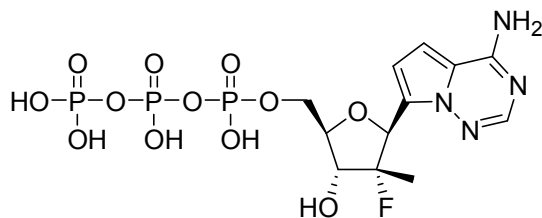
Compuesto TP-2



El **compuesto TP-2** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 3** como material de partida. ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 7.82 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.1-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH_2CH_3), 1.10 (m, NCH_2CH_3 and 2'-C- CH_3).

CH₃). ³¹P NMR (121.4 MHz, D₂O): δ -10.7 (d, *J* = 19.5 Hz), -11.3 (d, *J* = 19.8 Hz), -23.1 (t, *J* = 19.8 Hz).

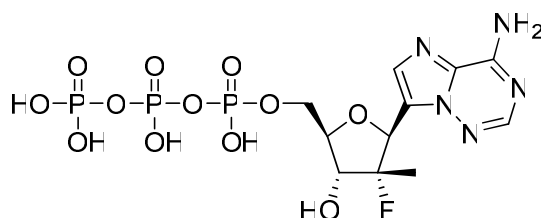
Compuesto TP-3



TP-3

El **compuesto TP-3** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 5** como material de partida. ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.71 (d, *J* = 24.6 Hz, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH₂CH₃), 1.14 (m, NCH₂CH₃), 1.00 (d, *J* = 22.8 Hz, 3H, 2'-C-CH₃). ³¹P NMR (121.4 MHz, D₂O): δ -8.1 (d, *J* = 22.1 Hz), -11.1 (d, *J* = 19.9 Hz), -22.7 (t, *J* = 23.0 Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O): δ -155.6. MS = 520.9 (M - H⁺).

Compuesto TP-8a

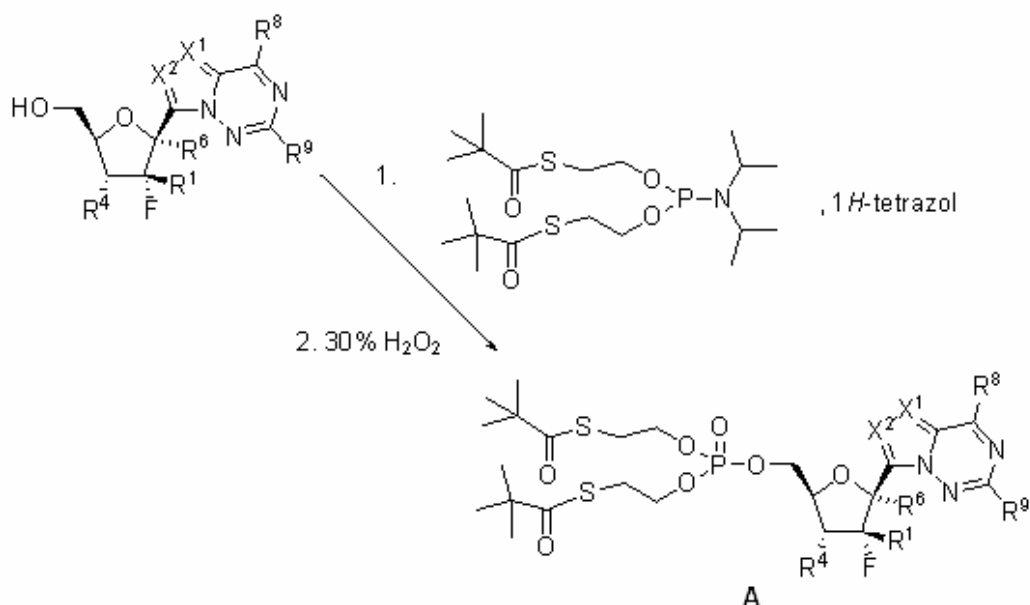


TP-8a

El **compuesto TP-8a** se preparó mediante el método general utilizando el **Compuesto 8** como material de partida. ¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 25.5 Hz, 1H), 4.0-4.4 (m, 4H), 3.05 (m, NCH₂CH₃), 1.10 (m, NCH₂CH₃ and 2'-C-CH₃). ³¹P NMR (121.4 MHz, D₂O): δ -9.20 (d, *J* = 22.1 Hz), -11.07 (d, *J* = 19.9 Hz), -23.82 (t, *J* = 23.0 Hz). ¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O): δ -155.9. MS = 521.6 (M - H⁺).

Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método A):

5

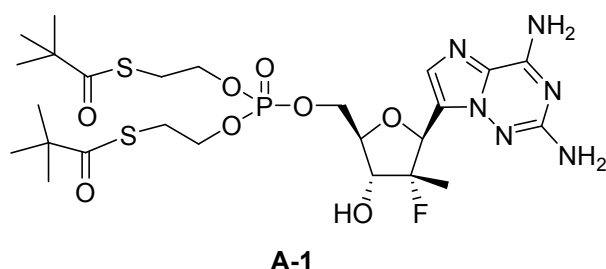


A una solución de un nucleósido (0.1 mmol) en trimetilfosfita (1.0 mL), se le agrega 1H-tetrazol (42 mg, 0.6 mmol) seguido de la adición de S-(2-{diisopropilamino-[2-(2,2-dimetil-propionilsulfanil)-etoxil]-fosfaniloxi}-etil) éster del ácido 2,2-dimetil-tiopropiónico (preparado de acuerdo con *J. Med. Chem.*, **1985**, 38, 3941, 90 mg, 0.2 mmol) a 0 °C. Luego de agitar durante 2 horas, se agregó 30% de peróxido de hidrógeno en H_2O (140 μL) a la mezcla. La mezcla

10 luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Luego de agitar durante 30 minutos, se agregó 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en H_2O (5 mL) para inactivar la reacción. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (10 mL x 2), salmuera, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC (gradiente

15

20 MeCN- H_2O) para dar como resultado un profármaco A.

Compuesto A-1

El Compuesto **A-1** se preparó mediante el método A,
 5 usando el compuesto **1** como material de partida. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 26.4$ Hz, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, 4'-H), 4.18 (m, 2H, 5'-H), 4.10 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 1.24 (d, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.19 (d, 9H). ^{31}P NMR (161,9 MHz, CDCl_3): δ -1.26. MS = 667.1
 10 (M + H^+).

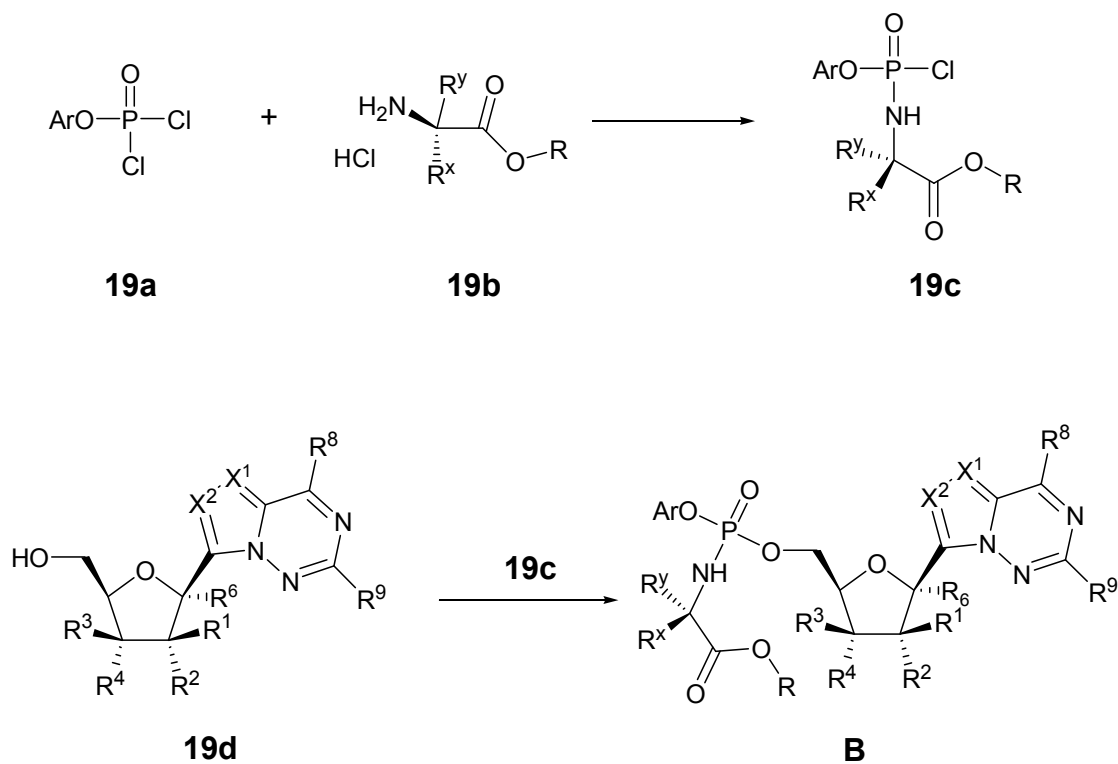
Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método B):

15 Pueden prepararse ejemplos no taxativos de profármacos de mono-fosforomidato que comprenden la presente invención según el esquema general 1.

20

25

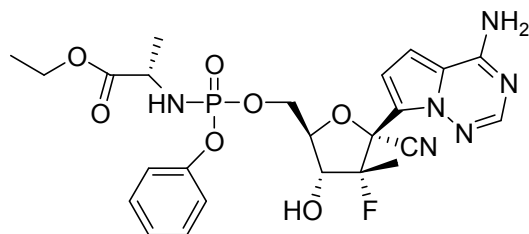
Esquema 1



El procedimiento general comprende la reacción de una sal de éster de aminoácido **19b**, por ejemplo, sal de HCl, con un diclorofosfato arilo **19a** en la presencia de alrededor de dos a diez equivalentes de una base adecuada para dar el fosforamidato **19c**. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, imidazoles, piridinas tales como la lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como la trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. Se prefieren particularmente aminas terciarias. Preferentemente, el producto de cada etapa se usa directamente en las etapas subsiguientes sin recristalización o cromatografía. Pueden encontrarse ejemplos específicos, pero no taxativos de **19a**, **19b** y **19c** en WO2006/121820 que se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia. Una base de nucleósidos **19d** reacciona con el fosforamidato **19c** en la presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, de modo no taxativo, imidazoles, piridinas tales como la lutidina y DMAP, aminas terciarias tales como la trietilamina y DABCO, y amidinas sustituidas tales como DBN y DBU. El

producto **B** puede aislarse mediante recristalización y/o cromatografía.

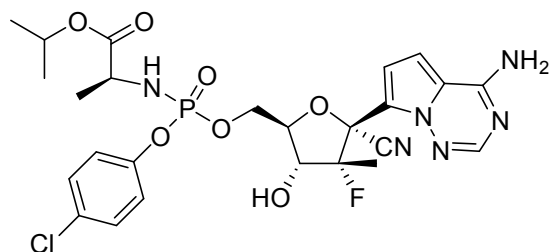
Compuesto B-1



B-1

Se agregó fosforocloridato de etoxialanilil fenilo (124 mg, 0.42 mmol; preparado de acuerdo con McGuigan et ál, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1048-1052) a una mezcla del **compuesto 3** (20 mg, 0.065 mmol) y *N*-metilimidazol (42 µL, 0.52 mmol) en trimetilfosfato anhidro (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se agregó metanol para inactivar la reacción. El solvente de metanol se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa y luego mediante cromatografía en columna en gel de sílice (100% de acetato de etilo), para dar como resultado el compuesto **B-1** (10 mg, 27%). ³¹P NMR (121,4 MHz, CDCl₃): δ -3.42, 3.77. MS = 563.0 (M + H⁺), 561.0 (M - H⁺).

Compuesto B-2

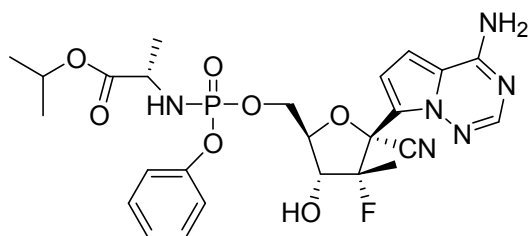


B-2

Se agregan alrededor de 3.1 mmol de fosforocloridato de 4-clorofenil 2-propiloxialaninil (preparado según McGuigan et ál, J. Med. Chem. Chem. **1993**, 36, 1048-1052) a una mezcla de alrededor de 0.5 mmol del **compuesto 3** y alrededor de 3.8 mmol de *N*-metilimidazol en alrededor de 3 mL de fosfato de trimetilo anhidro. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de una hora hasta 24 horas a temperatura ambiente y luego se agregó metanol para inactivar la reacción. El solvente de metanol se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto **B-2**.

15

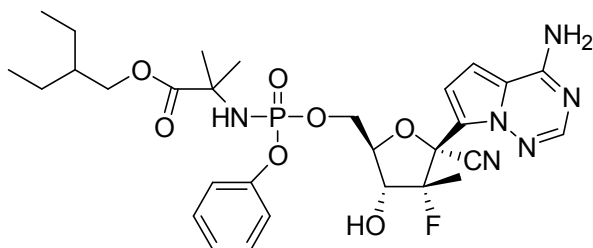
Compuesto B-3



B-3

El **compuesto B-3** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (121,4 MHz, CDCl_3): δ -3.50, 3.76. MS = 577.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

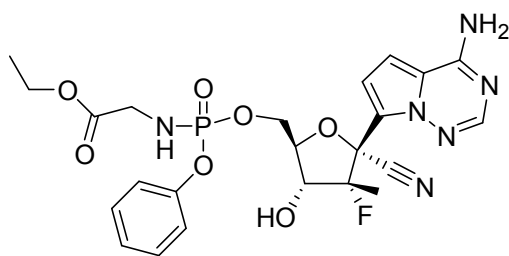
Compuesto B-4



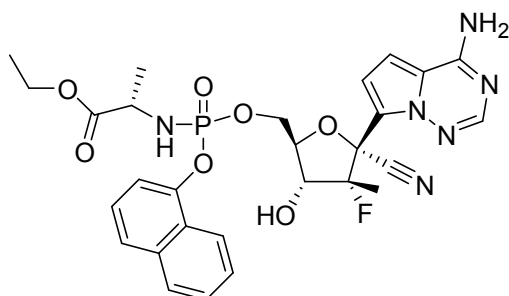
25

B-4

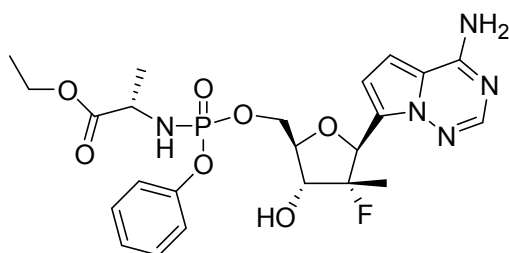
El **compuesto B-4** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD): δ 2.2. MS = 633.4 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-5**B-5**

El **compuesto B-5** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 4.15, 4.27. MS = 549.3 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Compuesto B-6**B-6**

El **compuesto B-6** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.50, 4.07. MS = 613.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

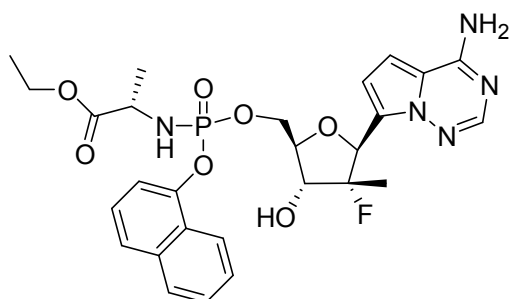
Compuesto B-7

5

B-7

El **Compuesto B-7** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto **5** como nucleósido original. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.37, 3.97. MS = 538.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10

Compuesto B-8

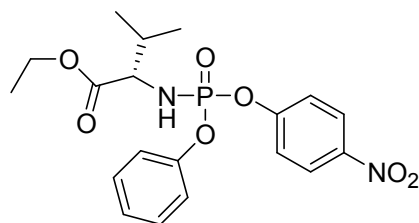
15

B-8

El **compuesto B-8** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para el compuesto **B-1**, usando el compuesto **5** como nucleósido original. ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ 3.69, 4.39. MS = 588.1 ($\text{M} + \text{H}^+$).

20

Procedimiento alternativo para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método C):

**C-1a**

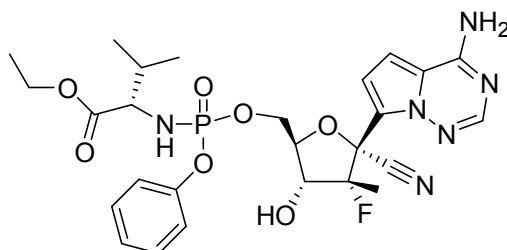
En un matraz que contenía clorhidrato de etil *L*-valina
 5 (2.5 g, 13.8 mmol, 1 equiv.) se agregó CH₂Cl₂ (46 mL, 0.3 M) y
 diclorofosfato de fenilo (2.1 mL, 13.8 mmol, 1 equiv.) ante
 de enfriarlo a -10 °C. Luego de 10 minutos, se agregó TEA
 (3.8 mL, 13.8 mmol, 1 equiv) lentamente a la mezcla de
 reacción por cinco minutos. La reacción se dejó proceder por
 10 una hora antes de agregar *p*-nitrofenol (1.9 g, 13.8 mmol, 1
 equiv.) a la mezcla de reacción seguido por la adición de más
 TEA (3.8 mL, 13.8 mmol, 1 equiv.) por cinco minutos. La
 reacción se dejó calentar y proceder por otras dos horas. La
 reacción se concentró al vacío y se absorbió en éter de
 15 dietilo (200 mL). Las sales insolubles se retiraron por
 filtración y el filtrado se concentró al vacío. La
 cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando
 4/1 Hex / EtOAc para proporcionar un aceite claro como **C-1a**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.21 (s, 2 H), 7.41 – 7.20 (m, 7
 20 H), 4.22 – 4.05 (m, 3 H), 2.46 (s, 2 H), 1.99 (dd, *J* = 23.0,
 20.1 Hz, 2 H), 1.68 (s, 1 H), 1.20 – 1.05 (m, 8 H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ -2.79 (dd, *J* = 28.0, 4.2 Hz).

LC MS *m/z* 422.99 [M + H⁺].

25 **Compuesto C-1**



C-1

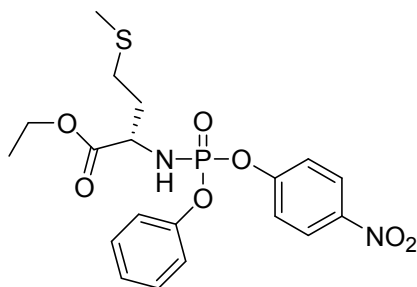
En un matraz que contenía el **compuesto 3** (70 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) se agregó THF (1 mL, 0.2 M) y NMP (1 mL, 0.2 M) antes de enfriarlo a 0 °C. Se agregó *t*-BuMgCl (560 µL, 2.5 equiv., 1M THF) lentamente y se dejó agitar durante 5 minutos antes de agregar el fenolato **C-1a** mencionado anteriormente (207 mg, 0.46 mmol, 2 equiv. disuelto en 500 µL de THF). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. Una vez que la reacción estuvo completa, la mezcla entonces se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC, para dar como resultado el **Compuesto C-1**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1 H), 7.24 – 7.10 (m, 4 H), 7.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 5.61 (s, 2H), 4.46 (dd, *J* = 24.0, 11.4 Hz, 2 H), 4.33 – 4.14 (m, 2 H), 4.06 (dt, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 2 H), 3.82 – 3.70 (m, 1 H), 3.63 (t, *J* = 10.6 Hz, 2 H), 1.98 (s, 1 H), 1.17 (dd, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 3 H), 0.82 (dd, *J* = 22.8, 6.8 Hz, 6 H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 5.11.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -152.28.

LC MS *m/z* 591.21 [M + H⁺].

**C-2 a**

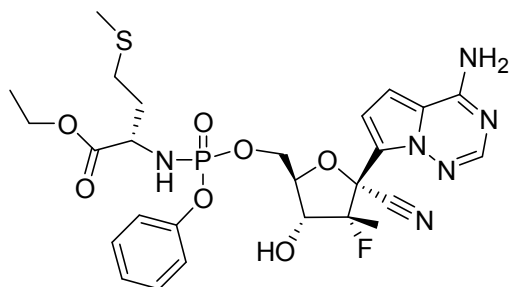
El **Compuesto C-2a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando el éster de metionina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 2 H), 7.44 – 7.03 (m, 7 H), 4.11 (s, 2 H), 3.81 (d, J = 44.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3 H), 1.61 (s, 2 H), 1.21 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 1.01 – 0.65 (m, 4 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.00 (d, J = 12.9 Hz).

5 LC MS m/z 455.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-2



C-2

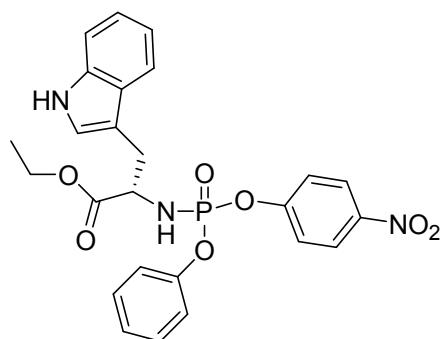
10 El **Compuesto C-2** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-2a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.06 (m, 13H), 6.93 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 21.6, 11.7 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.14 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 4H), 2.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 16.2 Hz, 5H), 1.89 (s, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 7H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 4.12, 3.58.

20 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -152.28 (s).

LC MS m/z 623.27 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



C-3a

El **Compuesto C-3a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando un éster de triptófano.

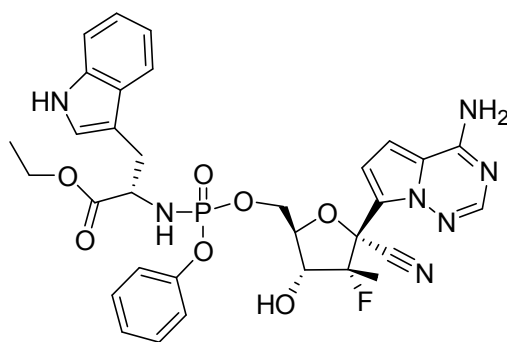
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.18 – 8.03 (m, 3 H), 7.29 – 7.08 (m, 8 H), 7.36 – 6.98 (m, 3 H), 4.41 – 4.11 (m, 1 H), 4.15 – 3.95 (m, 2 H), 3.68 – 3.80 (m, 1 H), 3.33 – 3.04 (m, 2 H), 1.06 – 1.17 (m, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d -2.87, -2.99.

LC MS m/z 510.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

10

Compuesto C-3



C-3

El **Compuesto C-3** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-3a**.

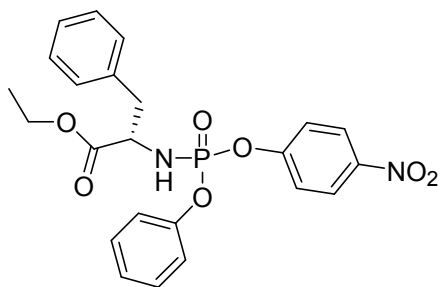
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.27 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 – 6.77 (m, 11 H), 6.57 (s, 1 H), 4.40 – 3.96 (m, 6 H), 3.20 (s, 4 H), 2.60 (s, 1H), 1.30 – 1.04 (m, 6 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d 4.02, 3.75

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) d -152.13.

LC MS m/z 678.32 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

20

**C-4a**

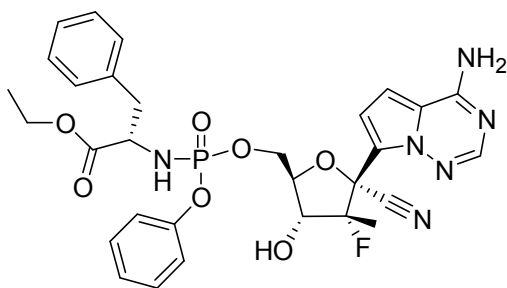
El **Compuesto C-4a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, sustituyendo el éster de fenilalanina.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.43 – 7.11 (m, 10 H), 7.04 (ddd, $J = 11.4, 6.7, 2.9$ Hz, 2 H), 4.32 (ddd, $J = 15.3, 11.3, 6.1$ Hz, 4 H), 4.15 – 3.99 (m, 7 H), 3.74 (td, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 8 H), 3.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H), 1.17 (td, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 2 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ -2.97, -2.99.

LC MS m/z 471.03 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

15 **Compuesto C-4**

**C-4**

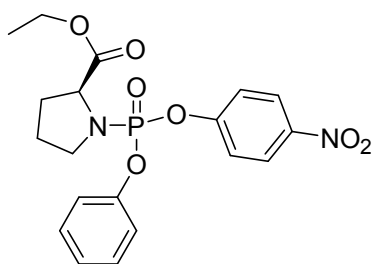
El **Compuesto C-4** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-4a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.46 – 6.97 (m, 17H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.10 (dd, $J = 29.6, 19.2$ Hz, 8H), 2.97 (s, 3H), 1.32 – 1.05 (m, 7H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d 5.11.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) d -152.34 (s).

LC MS m/z 639.24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



5

C-5a

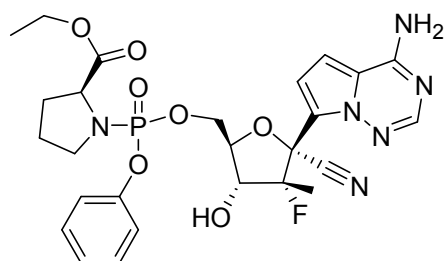
El **Compuesto C-5a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1a**, pero usando el éster de prolina.

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.45 - 7.08 (m, 7 H), 4.37 (td, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 2 H), 4.17 - 3.98 (m, 2 H), 3.61 - 3.34 (m, 2 H), 2.21 - 1.77 (m, 3 H), 1.19 (td, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d -3.92, -3.96.

15 LC MS m/z 420.98 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto C-5



20

C-5

El **Compuesto C-5** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y **C-5a**.

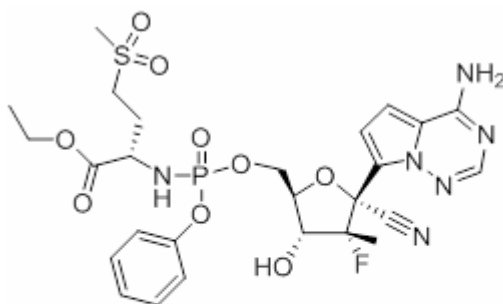
25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.95 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.10 (m, 4 H), 6.92 (dd, $J = 16.0, 4.6$ Hz, 1 H), 6.69 (s,

1H), 6.03 (bs, 2 H), 4.46 – 4.36 (m, 1 H), 4.36 – 3.96 (m, 4 H), 3.37 (d, $J = 58.9$ Hz, 2 H), 2.26 – 1.66 (m, 4 H), 1.39 – 1.12 (m, 8 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d 3.47, 2.75.

5 ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) d -152.36.

LC MS m/z 589.14 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



Compuesto C-6

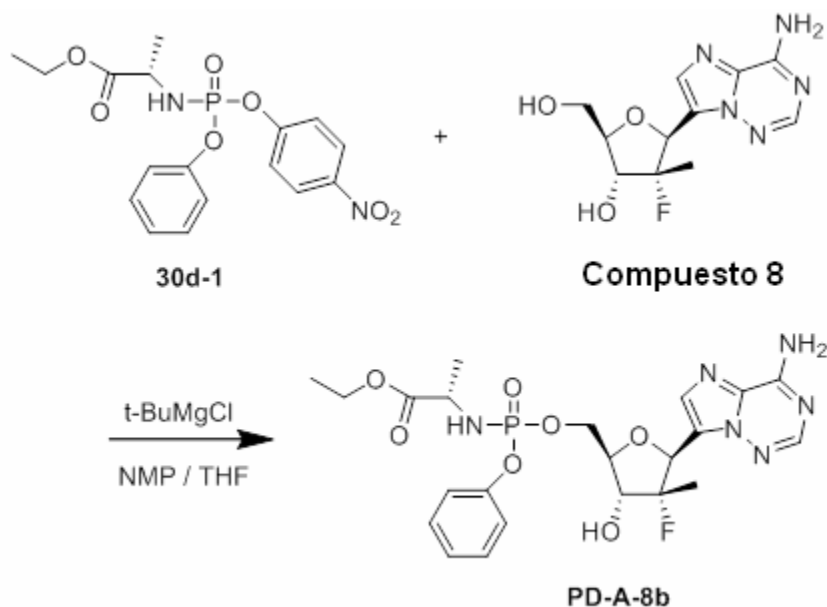
10 El **Compuesto C-6** se obtuvo mediante un procedimiento similar al ejemplificado para el **Compuesto C-1**, usando el **Compuesto 3** y el análogo de sulfona de **C-1a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.93 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.35 – 7.01 (m, 5 H), 6.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 6.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.79 (bs, 2 H), 4.30 (s, 6 H), 4.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.10 – 2.84 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.54 (s, 6 H), 1.31 – 1.15 (m, 6 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) d 3.39, 3.33.

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) d -152.40

20 LC MS m/z 655.24 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Compuesto PD-A-8b

A una solución del **Compuesto 8** (200 mg, 0.71 mmol) en THF (1 mL) y NMP (1 mL) bajo una atmósfera de argón a 0°C se le agregó cloruro de terc-butil magnesio (1.0 M en THF, 1.06 mL, 1.06 mmol). Luego de 15 minutos, el compuesto **30d-1** (280 mg, 0.71 mmol) se agregó como una solución en THF. Luego de 5 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con MeOH y se concentró. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y luego RP HPLC para proporcionar **PD-A-8b** (225 mg, 59%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): d 8.09 (dos s, 1H), 7.54 (two s, 1H), 7.31-7.12 (m, 5H), 5.66 (dd, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.87-3.69 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 9H). ³¹P NMR (161 MHz, CDCl₃): d 4.14 (s), 3.55 (s).

LC/MS = 539 (M + H⁺).

Tiempo de retención: 1.94 min

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

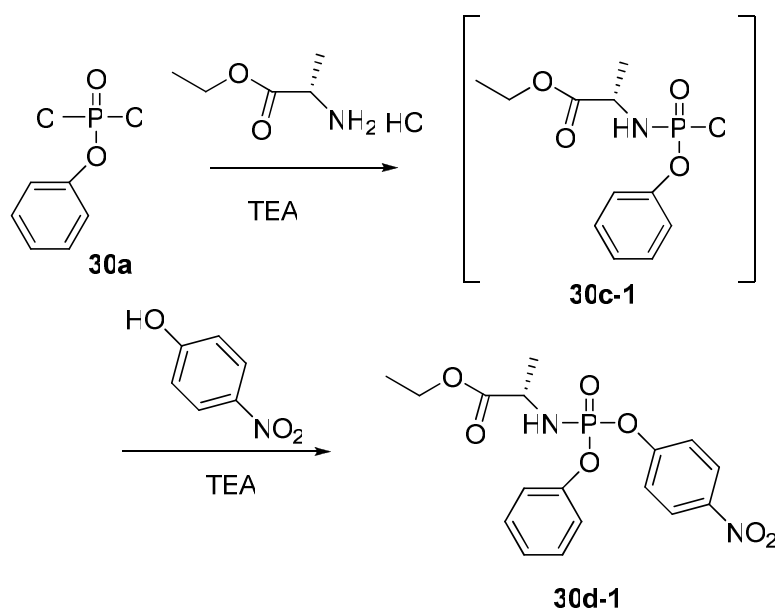
MS: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm X 4.6 mm

Solventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1%, agua con ácido fórmico al 0.1%.

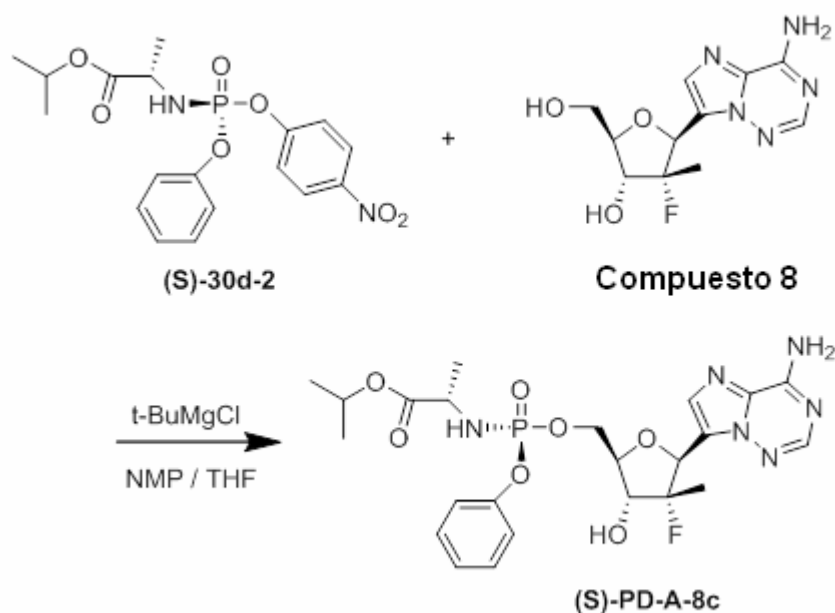
Gradiente: 0 min-0.1 min 5% de ACN, 0.1 min-1.95 min 5%-100% de ACN, 1.95 min-3.5 min 100% de ACN, 3.5 min-3.55 min 100%-5% de ACN, 3.55 min-4 min 5% de ACN.

Preparación de **30d-1**



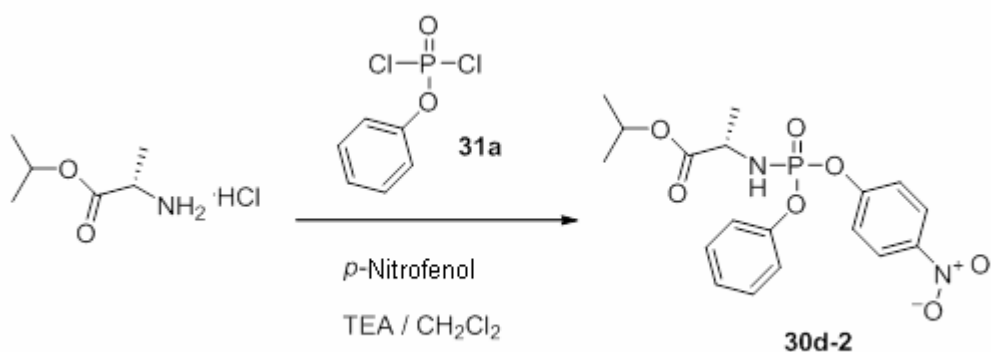
El Compuesto **30d-1** se preparó a partir de **30a** de manera similar a la del **30d-2** sustituyendo clorhidrato de etiléster de alanina por clorhidrato de isoporopiléster de alanina.

Compuesto (S)-PD-A-8c



El Compuesto **(S)-PD-A-8c** se preparó de manera similar al de **PD-A-8b** sustituyendo **(S)-30d-2** por **30d-1**. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.1–7.3 (m, 5H), 5.66 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.1–4.3 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.18 (brs, 1H), 1.15–1.4 (m, 12H). ^{31}P NMR (161 MHz, CDCl_3): d 3.70 (s). LC/MS = 553 ($\text{M} + \text{H}^+$).

10 Preparación de **(S)-30d-2**



Se suspendió clorhidrato del éster de isopropilalanina (7.95 g, 47.4 mmol) en diclorometano (100 mL). Se agregó el Compuesto **31a** (10 g, 47.4 mmol). Luego se agregó trietilamina (13.2 mL, 95 mmol) por goteo durante un período de 15 min.

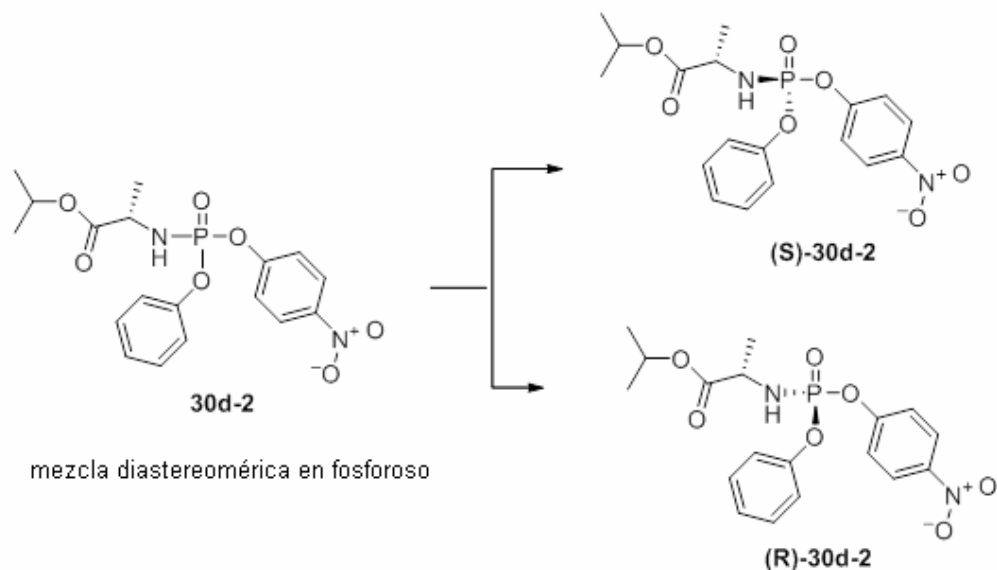
(temperatura interna de la reacción; $-10\text{ }^{\circ}\text{C} \sim -3\text{ }^{\circ}\text{C}$). Cuando la reacción estaba casi completa (mediante fósforo NMR), se añade *p*-nitrofenol (6.29 g, 45.0 mmol) como un sólido en una porción. A la suspensión resultante se le agregó trietilamina

5 (6.28 mL, 45 mmol) durante un período de 15 min. Luego se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó, se añadió MTBE (100 mL). El precipitado blanco se retiró por filtración. La torta de filtrado se lavó con MTBE (3 x 50 mL). Se combinó y concentró el filtrado y

10 los lavados. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% acetato de etilo/hexanos), para producir el compuesto **30d-2** como una relación 1:1 de mezcla diastereomérica (14.1 g, 77%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (2d, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.09 (m, 1H),

15 3.96 (m, 1H), 1.39 (2d, 3H), 1.22 (m, 6H). MS = 409.0 ($\text{M} + \text{H}^+$), 407.2 ($\text{M} - \text{H}^+$).

Separación de dos diastereómeros del compuesto **30d-2**



20

Se separaron los dos diastereómeros mediante cromatografía en columna quiral según las siguientes condiciones:

Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm

Sistema de solventes: 70% de heptano y 30% de isopropanol (IPA)

Velocidad de flujo: 6 mL/minuto

5 Volumen de carga por ejecución: 1.0 mL

Concentración de la muestra de carga: 150 mg / mL en 70% de heptano y 30% de IPA

Compuesto (S) **30d-2**: tiempo de reacción 43 min. ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3): δ -2.99 (s).

10 compuesto (R) **30d-2**: tiempo de reacción 62 min. ^{31}P NMR (162.1 MHz, CDCl_3): δ -3.02 (s).

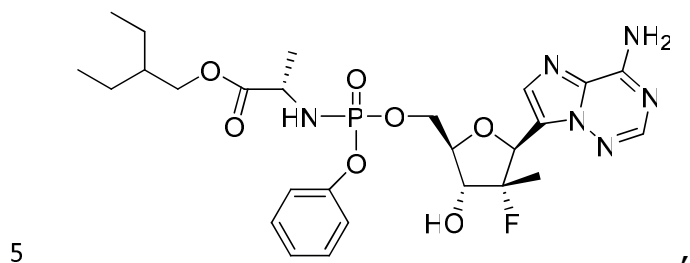
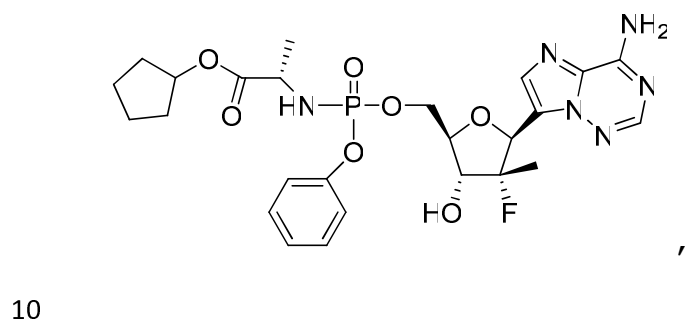
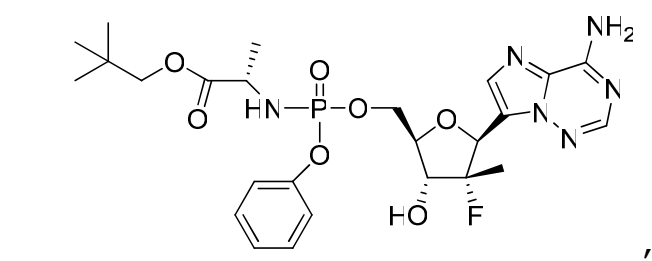
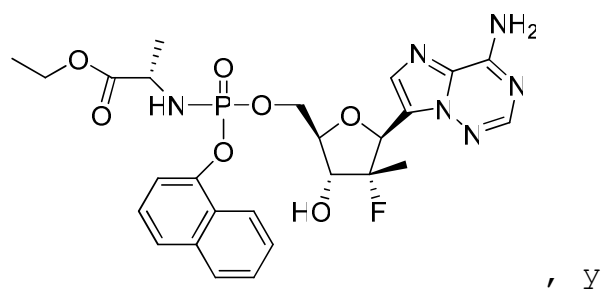
De manera alternativa, se separaron dos diastereómeros mediante cristalización según los siguientes procedimientos:

15

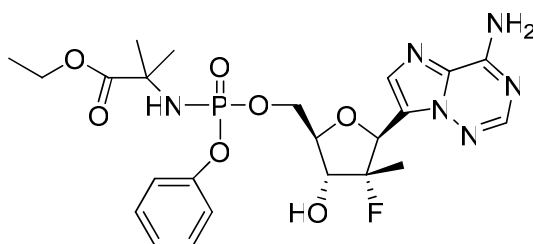
Se disolvió el Compuesto **30d-2** en dietiléter (~10 mL/gramo). Mientras se agitó, se agregaron hexanos hasta que la solución se volvió turbia. Se agregaron cristales semilla (~10 mg / gramo del compuesto **30d-2**) para promover la
 20 cristalización. La suspensión resultante se agitó cuidadosamente durante 16 h, se enfrió hasta ~ 0 °C, se agitó durante 2 h adicionales, y se filtró para recoger el material cristalino (rendimiento de recuperación del material cristalino 35%-35%). El material cristalino contiene ~95% de
 25 compuesto (S) **30d-2** y ~5% de compuesto (R) **30d-2**. La recrystalización proporcionó 99% de isómero (S) diastereoméricamente puro.

Los siguientes compuestos **PD-A** como ejemplos se realizan mediante los procedimientos generales:

30

Compuesto PD-A-8d**Compuesto PD-A-8e****Compuesto PD-A-8f****Compuesto PD-A-8g**

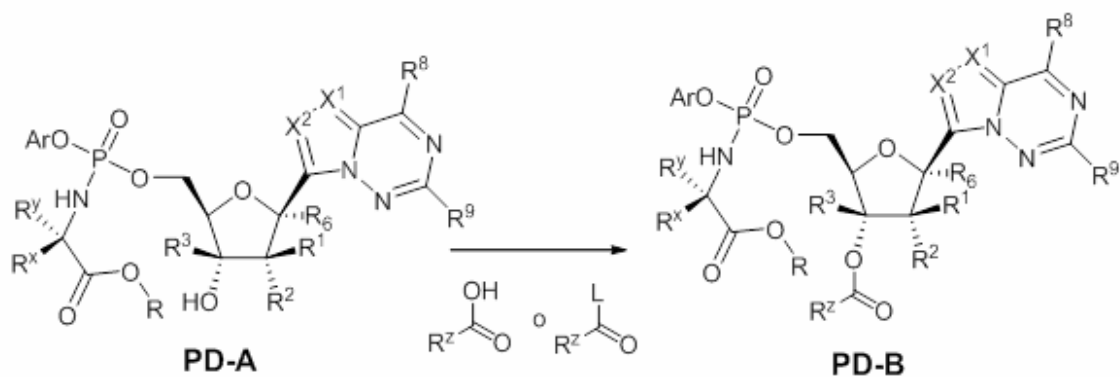
Compuesto PD-A-8h



5 Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método D):

Pueden prepararse ejemplos no taxativos de profármacos de mono-fosforamidato 3'-O-acilados que comprenden la
 10 presente invención según el esquema general 2.

Esquema 2



15 El procedimiento general comprende la reacción de **PD-A** ($R^4 = OH$) con un ácido carboxílico o un carboxilato activado tal como un cloruro de acilo o un anhídrido ácido, generalmente conocido para los expertos en la técnica (*Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, 49, 6614 and *Organic*
 20 *Letters*, **2003**, 6, 807). Cuando $R^8 = NH_2$, puede resultar necesaria la protección del grupo amino. En resumen, a una solución del compuesto **PD-A** en acetonitrilo (2 mL) se agregó

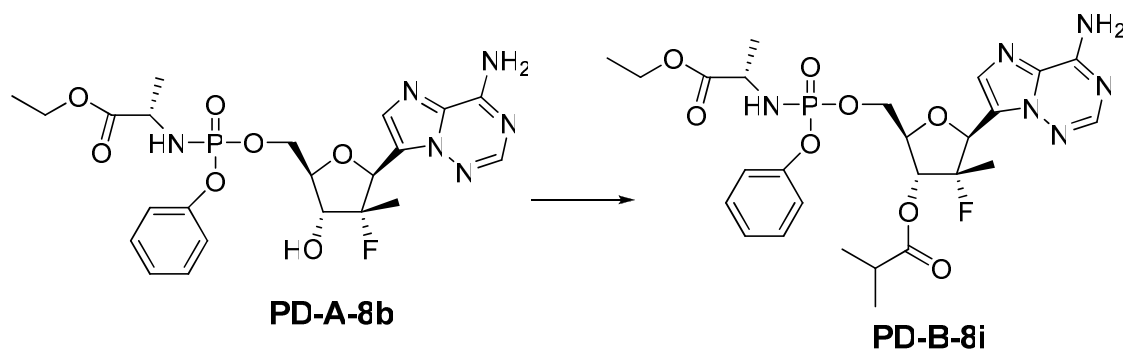
N,N-dimetilformamida dimetil acetal (~ 1.1 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de que se completó la protección del grupo 6-amino, la mezcla luego se concentró hasta sequedad. Se agregó al residuo un agente de

5 deshidratación tal como DCC (~ 4 eq.), acetonitrilo y un ácido carboxílico (~ 2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 -48 h. Se agregaron agua (0.2 mL) y ácido trifluoroacético (0.1 mL) a 0 °C y se agitaron a temperatura ambiente durante 64 h. Se agregó bicarbonato de sodio a 0 °C.

10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **PD-B**. Si se usa un cloruro de acilo o un anhídrido ácido, se agregó una base adecuada, tal como

15 trietilamina, en vez de un agente de deshidratación.

Compuesto **PD-B-8i**



A una solución de **PD-A-8b** (100 mg, 0.19 mmol) en DCM

20 (1.0 mL) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se le agregó *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetal (25 µL, 0.19 mmol). Luego de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró. La reacción se absorbió en DCM y se concentró. Se repitió este proceso dos veces. El residuo resultante se

25 absorbió en THF (1.0 mL) y se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. A la solución se le agregó trietilamina (79 µL, 0.57 mmol) y DMAP (5 mg, 0.04 mmol). Luego de 5

minutos, se agregó cloruro de isobutirilo (60 μ L, 0.57 mmol).
Luego de 10 minutos, la reacción se dejó calentar hasta
temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se
enfrió hasta 0 °C, se inactivó con una solución de 5% de TFA

5 en agua, y luego se dejó agitar a temperatura ambiente
durante 4 horas. La mezcla resultante se extrajo con acetato
de etilo (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron
con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo
se purificó por RP HPLC (acetonitrilo/agua) para proporcionar
10 **PD-B-8i** (71 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 8.17 (dos s,
1H), 7.66 (dos s, 1H), 7.34-7.14 (m, 5H), 5.69 (dd, 1H),
5.56-5.43 (m, 1H), 4.55-4.01 (m, 5H), 3.79-3.69 (m, 1H),
2.70-2.64 (m, 1H), 1.37-1.17 (m, 15H). ^{31}P NMR (161 MHz,
 CDCl_3): d 2.99 (s), 2.88 (s).

15 LC/MS = 609 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Tiempo de retención: 2.21 min

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

MS: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm X 4.6 mm

20 Solventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1%, agua con
ácido fórmico al 0.1%.

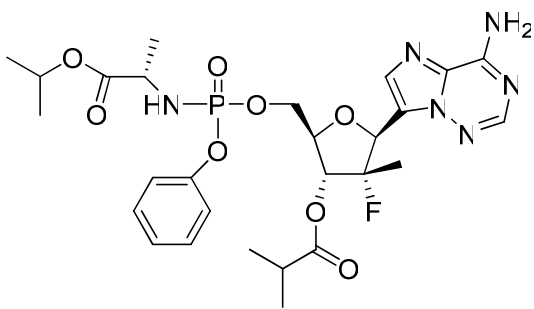
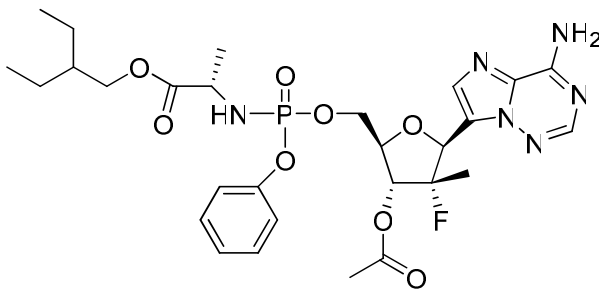
Gradiente: 0 min-0.1 min 5% de ACN, 0.1 min-1.95 min 5%-100%
de ACN, 1.95 min-3.5 min 100% de ACN, 3.5 min-3.55 min 100%-
5% de ACN, 3.55 min-4 min 5% de ACN.

25

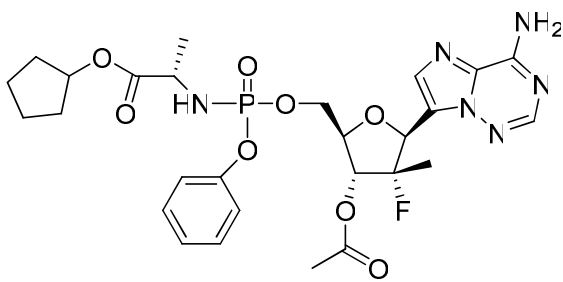
Los siguientes compuestos **PD-B** como ejemplos se
realizan mediante los procedimientos generales:

Compuesto **PD-B-8j**

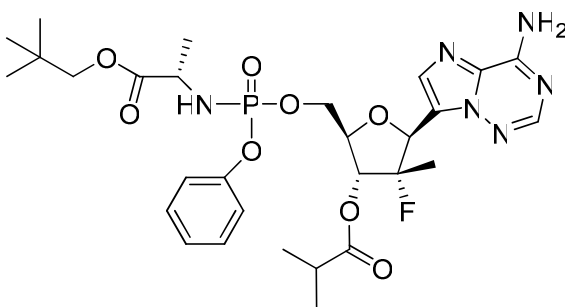
30

**Compuesto PD-B-8k**

5

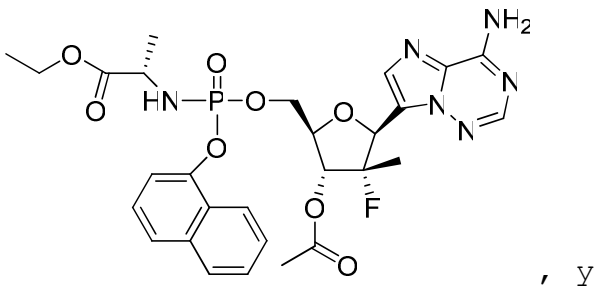
Compuesto PD-B-8l

10

Compuesto PD-B-8m

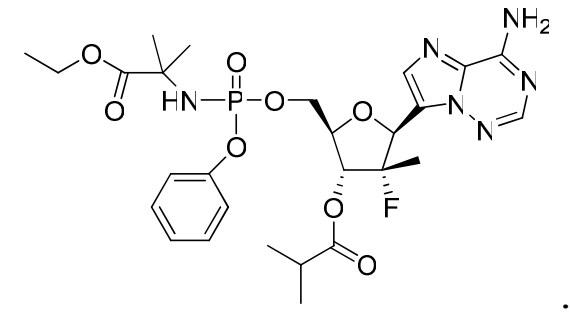
15

Compuesto PD-B-8n



5

Compuesto PD-B-8o

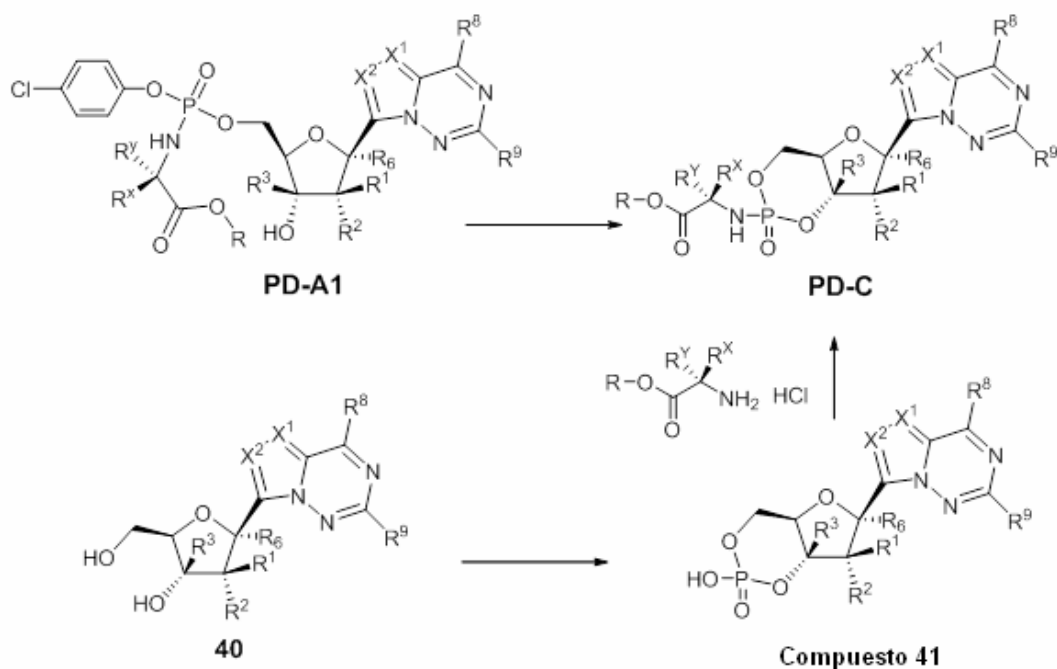


10

Procedimiento general para la preparación de un profármaco nucleosídico (Método E):

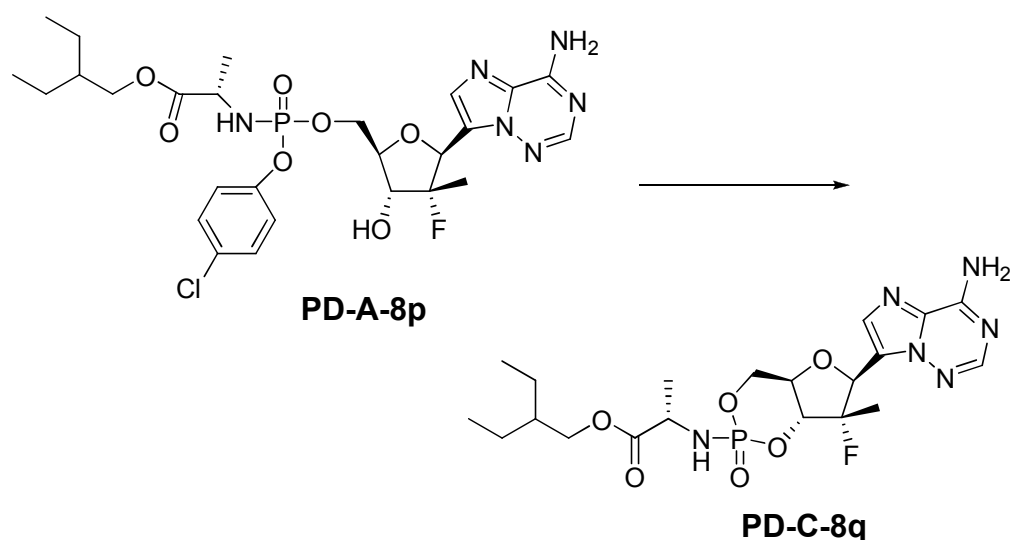
Pueden prepararse ejemplos no taxativos de profármacos de mono-fosforamidato 3',5'-cíclicos que comprenden la presente invención según el esquema general 3.

Esquema 3



El Esquema 3 ilustra procesos químicos que pueden ser útiles para la preparación del compuesto **PD-C**. Por consiguiente, **PD-A1** se convierte en **PD-C** en presencia de una base cuando Ar se sustituye por un grupo electroaceptor tal como grupo *p*-nitro o *p*-cloro (*European Journal of Medicinal Chemistry*, **2009**, 44, 3769). De forma alternativa, el compuesto **40** se convierte en el **Compuesto 41** de acuerdo con *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2007**, 17, 2452, que luego se une con una sal éster de aminoácido para formar **PD-C**.

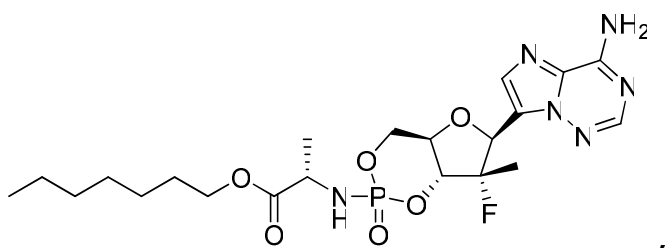
Compuesto PD-C-8q



Una solución de **PD-A-8p** en DMSO se trató a temperatura ambiente con *t*-butóxido de potasio (~1 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante alrededor de entre 10 min. y
 5 alrededor de 2 h. La mezcla luego se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con 1N HCl hasta ~ pH 6. La mezcla se purificó mediante HPLC para dar el compuesto **PD-C-8q**.

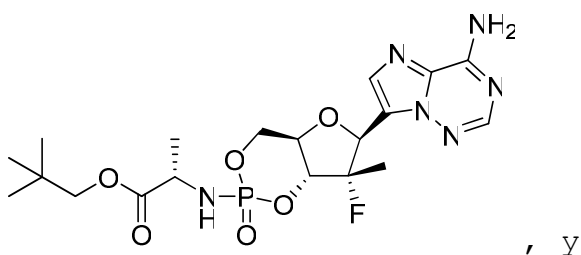
De manera adicional, los siguientes compuestos **PD-C**
 10 como ejemplos se realizan mediante los procedimientos generales:

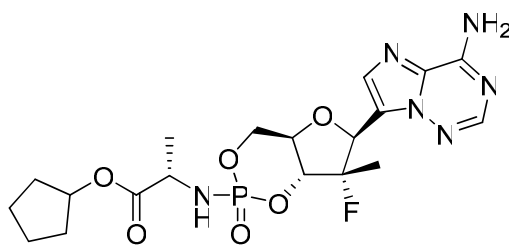
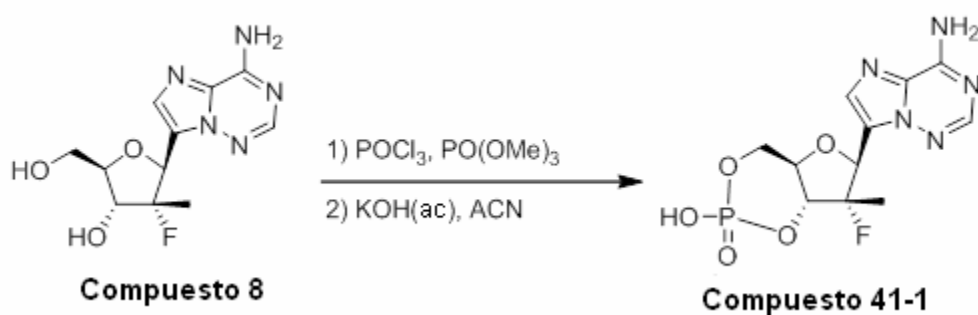
Compuesto PD-C-8r



15

Compuesto PD-C-8s



Compuesto PD-C-8t**5 Compuesto PD-D-8u**

El compuesto **8** se disolvió en PO(OMe)₃ (solución 0.1 - 0.5.M) y se enfrió hasta 0 °C en argón. A esta solución

10 agitada se le agregó POCl₃ (1.0 -5.0 eq.) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante alrededor de 2 - 16 h. La solución resultante se agregó gota a gota a una solución de acetonitrilo agitada rápidamente y 0.05.-0.5M de KOH acuoso.

15 Cuando la adición se completó, los solventes se retiraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en agua y se purificó mediante HPLC para dar el **Compuesto 41-1**.



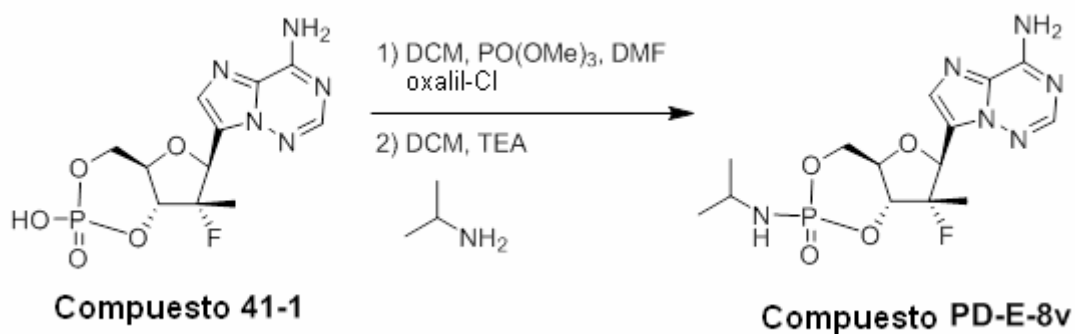
Una solución del **Compuesto 41-1** en DCM y PO(OMe)₃ se preparó y enfrió hasta 0 °C. A esta solución se agregó

5 cloruro de oxalilo (1.0 - 5.0 eq.) seguido de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla se dejó agitar durante entre alrededor de 10 min. y 1 h. Cuando la activación se completó, se agregó un gran volumen de 2-propanol a la mezcla de reacción y se dejó agitar y se calentó hasta temperatura

10 ambiente. Los solventes se retiraron a presión reducida, y el material bruto resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el **Compuesto PD-D-8u**.

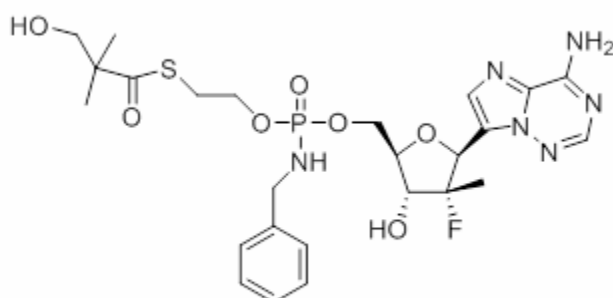
Compuesto PD-E-8v

15

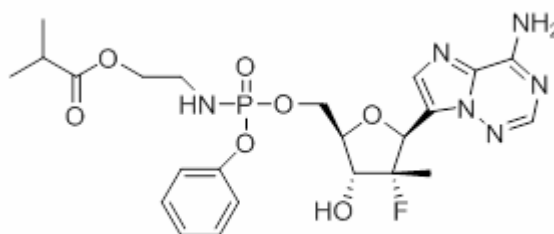


El compuesto **PD-E-8v** se preparó a partir del **Compuesto 41-1** de manera similar al del compuesto **PD-D-8u** sustituyendo

20 2-aminopropano por 2-propanol.

Compuesto PD-F-8w**Compuesto PD-F-8w**

5 El compuesto **PD-F-8w** se preparó en una manera similar al del **Compuesto 20** sustituyendo el compuesto **8** por el compuesto 18.

Compuesto PD-G-8x**Compuesto PD-G-8x**

10

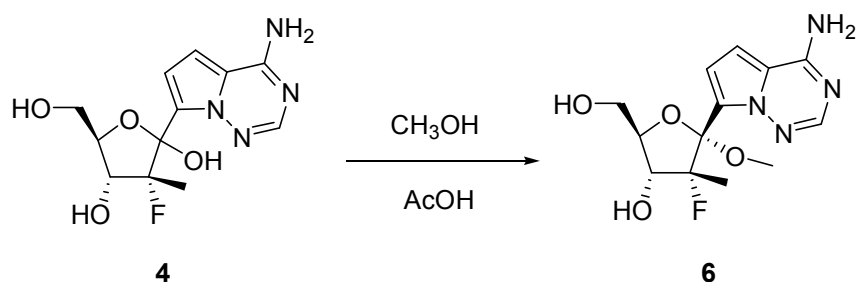
Alrededor de 90 mM del **Compuesto 8** en THF se enfrían a alrededor de -78 °C y se agregan alrededor de 2.2 a alrededor de 5 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (alrededor de 1 M en THF). La mezcla se calienta a alrededor de 0 °C a

15 alrededor de 30 minutos y luego se enfría de nuevo hasta alrededor de -78 °C. Se agregó gota a gota una solución de isobutirato de (2*S*)-2-([cloro(1-fenoxi)fosforil]amino)etilo (WO2008085508) (1 M en THF, alrededor de 2 equivalentes). Se

20 retira el enfriado y la reacción se agita durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La reacción se inactiva con

agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan y se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el **Compuesto PD-G-8x**.

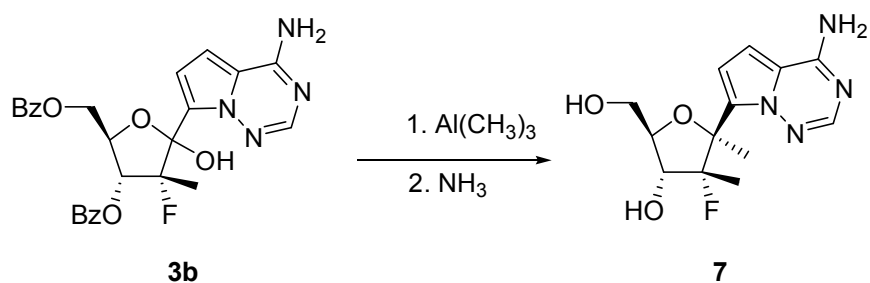
5 **Compuesto 6**



El **Compuesto 4** (alrededor de 0.04 mmol) y MeOH anhidro (alrededor de 5 mL) se tratan con ácido acético (alrededor de 5 mL) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó NaHCO₃ saturado para neutralizar la mezcla de reacción y el material bruto se purificó mediante un sistema de HPLC (acetonitrilo-H₂O) para dar **6**.

15

Compuesto 7

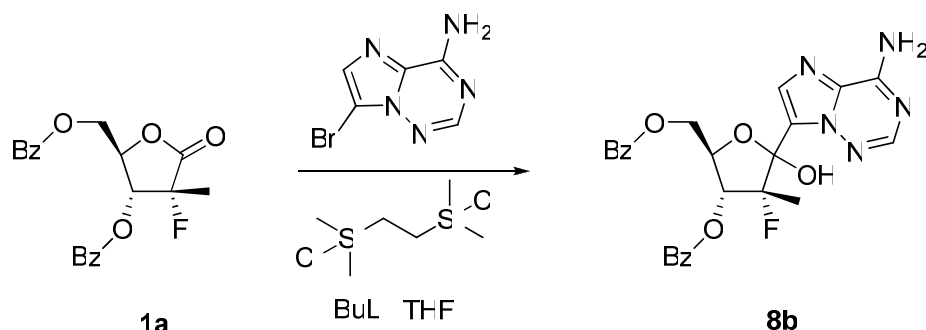


A un matraz de fondo redondo seco, purgado con argón (50 mL) se le agregan el compuesto **3b** (alrededor de 0.39 mmol) y diclorometano anhidro (alrededor de 10 mL). El matraz se coloca en un baño de hielo seco/acetona (~ -78 °C) y la solución se agita durante alrededor de 10 minutos. Se agregó

20

$\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (alrededor de 0.10 mL) gota a gota y la reacción se agitó durante alrededor de 10 minutos. Luego se agregó AlMe_3 (alrededor de 1.16 mmol, 2.0 M en tolueno). Luego de unos pocos minutos, se retira el baño de hielo seco/acetona seco y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta alrededor de 45 °C durante alrededor de 4 horas a alrededor de 4 días. Se agregó una solución de piridina (alrededor de 2 mL) en MeOH (alrededor de 10 mL) y el solvente se retiró bajo presión reducida. El material bruto se purifica mediante cromatografía y se trata con hidróxido de amonio en metanol durante alrededor de 16 horas a alrededor de temperatura ambiente. La mezcla se concentra y el residuo se purifica mediante HPLC para dar **7**.

15 Compuesto 8



A una suspensión de 7-bromoimidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina (obtenida de acuerdo con *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 1, 286; 375 mg, 1.75 mmol) en THF (4.0 mL) bajo una atmósfera de argón se le agregó 1,2-bis-[(clorodimetil)silanil]etano (452 mg, 2.10 mmol). Luego de 60 min, la reacción se enfrió hasta -78 °C y se agregó BuLi (1.6 M en THF, 3.8 mL, 6.10 mmol). Luego de 10 min a -78 °C, se agregó gota a gota una solución de **1a** (obtenida de acuerdo con WO 200631725, 782 mg, 2.10 mmol) en THF (1.0 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y se dejó calentar hasta 0

°C. Se agregó agua hasta que todos los sólidos se tornaron solubles. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó con sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo / hexanos), para proporcionar **8b** (606 mg, 59%) como un sólido amarillo.

LC/MS = 508 ($M + H^+$)

Tiempo de retención: 2.17-2.26 min

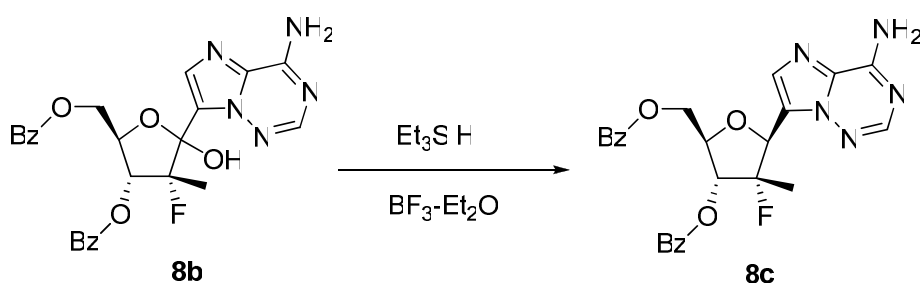
10 LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

MS: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm X 4.6 mm

Solventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1%, agua con ácido fórmico al 0.1%.

15 Gradiente: 0 min-0.1 min 5% de ACN, 0.1 min-1.95 min 5%-100% de ACN, 1.95 min-3.5 min 100% de ACN, 3.5 min-3.55 min 100%-5% de ACN, 3.55 min-4 min 5% de ACN.



20 A una solución del compuesto **8b** (510 mg, 1.39 mmol) en dicloroetano (10.0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón, se agregó trietilsilano (1.77 mL, 11.09 mmol) y luego $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.41 mL, 11.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó

25 con NaHCO_3 saturado (ac.). La reacción se extrajo con DCM y luego con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de

etilo / hexanos), para proporcionar **8c** (453 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): d 8.10-7.94 (m, 5H), 7.6-7.33 (m, 7H), 5.91 (dd, 1H), 5.78 (d, $J=24.6$ Hz, 1H), 4.87 (dd, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 1.31 (d, $J=22.4$ Hz, 3H).

5 LC/MS = 491 (M^+).

Tiempo de retención: 2.36 min.

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

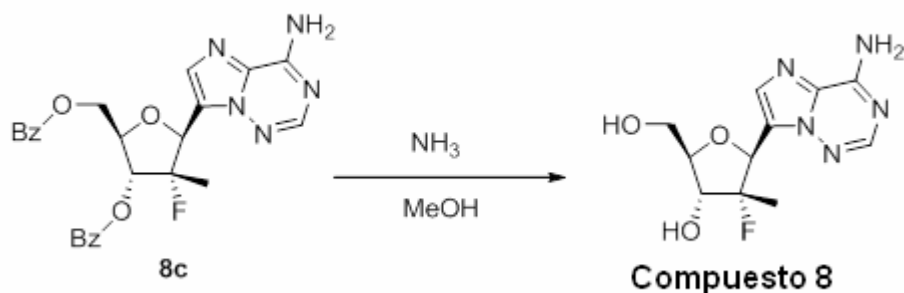
MS: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm X 4.6 mm

10 Solventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1%, agua con ácido fórmico al 0.1%.

Gradiente: 0 min-0.1 min 5% de ACN, 0.1 min-1.95 min 5%-100% de ACN, 1.95 min-3.5 min 100% de ACN, 3.5 min-3.55 min 100%-5% de ACN, 3.55 min-4 min 5% de ACN.

15



A una solución de **8c** (500 mg, 01.02 mmol) en THF (5.0 mL) se le agregó hidróxido de litio (122 mg, 5.09 mmol) como una solución en H_2O (5.0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con HCl 1N en agua (5.1 mL). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por RP HPLC (agua / acetonitrilo), para dar el **Compuesto 8** (185 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): d 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.54 (d, $J=24.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 1.80 (d, $J=22.1$ Hz, 3H).

20

25

LC/MS = 284 ($M + H^+$).

Tiempo de retención: 1.06 min.

LC: Thermo Electron Surveyor HPLC

MS: Espectrómetro de masas Finnigan LCQ Advantage MAX

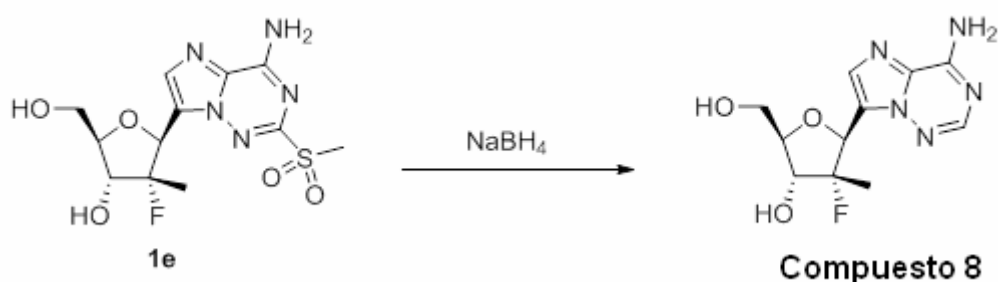
5 Columna: Phenomenex Polar RP 30 mm X 4.6 mm

Solventes: Acetonitrilo con ácido fórmico al 0.1%, agua con ácido fórmico al 0.1%.

Gradiente: 0 min-0.1 min 5% de ACN, 0.1 min-1.95 min 5%-100% de ACN, 1.95 min-3.5 min 100% de ACN, 3.5 min-3.55 min 100%-

10 5% de ACN, 3.55 min-4 min 5% de ACN.

Procedimiento alternativo para el **Compuesto 8**

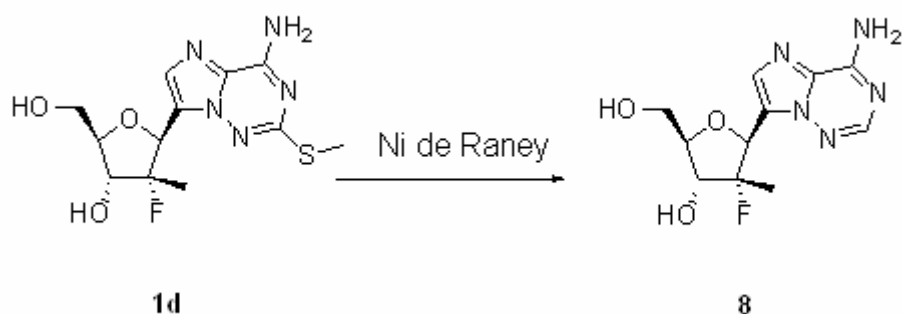


15

El **Compuesto 1e** (bruto obtenido a partir del paso de reacción previo) se disolvió en EtOH. Se agregó borohidruro de sodio en exceso en porciones hasta que la reacción casi estuvo completa. La mezcla se neutralizó con ácido acético.

20 La mezcla se concentró y el residuo sólido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (0-10% de MeOH / diclorometano), proporcionando el **compuesto 27** (210 mg, 50% en dos pasos).

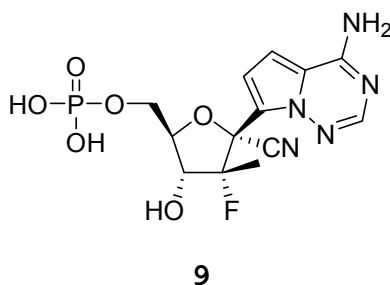
25 Procedimiento alternativo adicional para el **Compuesto 8**



Se neutralizó Ni de Raney (alrededor de 500 mg) lavando con H₂O y se agregó a una solución de **1d** (alrededor de 100 mg) en etanol (alrededor de 10 ml). Luego la mezcla se calentó hasta 80 °C hasta que la reacción estuvo completa. El catalizador se retiró mediante filtración y la solución se concentró al vacío. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC para dar **8**.

10

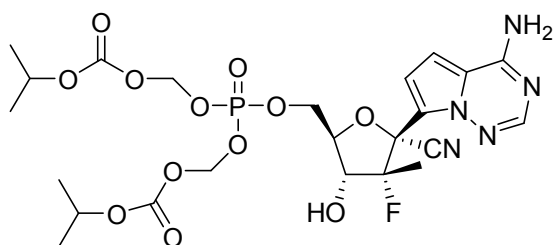
Compuesto 9



En un matraz que contenía el **Compuesto 3** (120 mg, 0.39 mmol, 1 equiv.) se agregó PO(OMe)₃ (1.5 mL, 0.25 M) y se enfrió a 0 °C antes de agregar POCl₃ (125 µL, 1.37 mmol, 3.5 equiv.). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 horas antes de que la reacción se inactivara con agua. Se purificó directamente mediante HPLC para proporcionar el monofosfato

20 Compuesto 9.

LC MS m/z 387.95 [M + H⁺].

Compuesto 10**10**

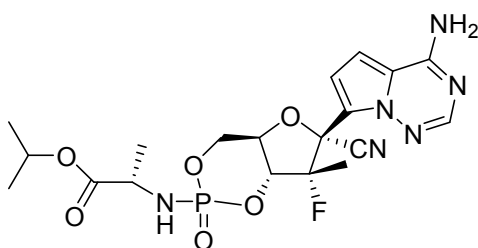
5 En un matraz que contenía el **Compuesto 9** (30 mg, 0.078 mmol, 1 equiv.) se agregó NMP (0.8 mL, 0.1 M) seguido por la adición de TEA (43 μ L, 0.31 mmol, 4 equiv.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0.078 mmol, 1 equiv.) antes de agregar carbonato de clorometilisopropilo (60 μ L, 0.38 mmol, 5 equiv.). La mezcla de la reacción se calentó hasta 50 °C y se dejó que se agitara durante la noche. Se purificó directamente mediante HPLC para dar como resultado el **Compuesto 10**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 6.04 (bs, 2 H), 5.74 – 5.61 (m, 4 H), 4.91 (ddt, J = 12.6, 9.4, 6.3 Hz, 2 H), 4.64 – 4.28 (m, 4 H), 1.37 – 1.19 (m, 15 H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -4.06.

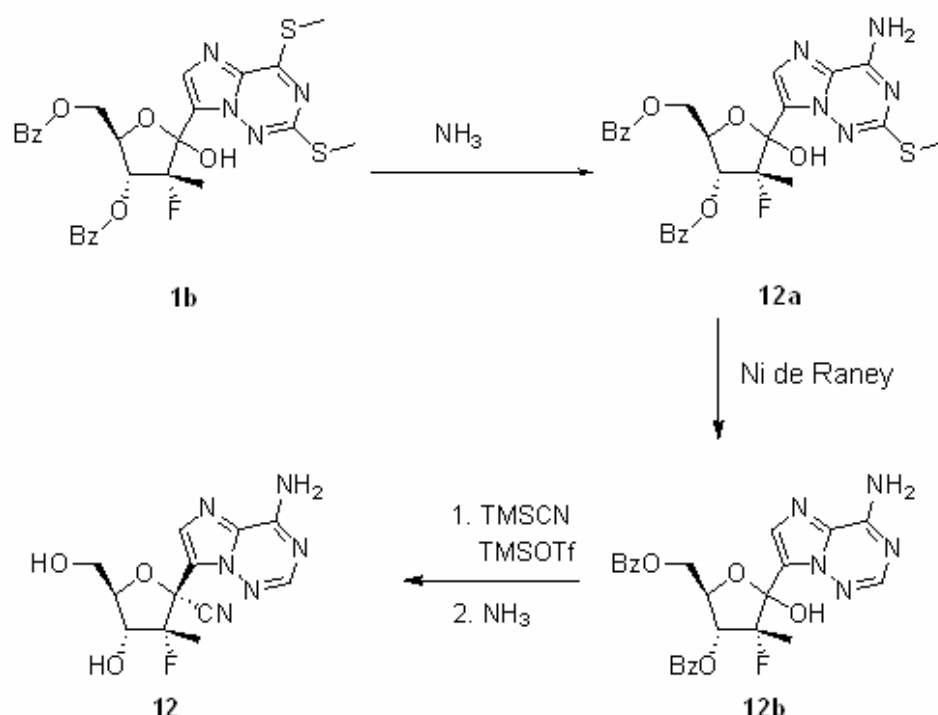
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -76.58, -151.95 sal de TFA.

20 LC MS m/z 620.03[M + H⁺].

Compuesto 11**11**

Se trata una solución del **Compuesto B-2** en DMSO con alrededor de 3 moles equivalentes de *t*-butóxido de potasio durante alrededor de 15 minutos a 24 horas. La reacción se inactiva con HCl 1N y el **Compuesto 11** se aísla mediante HPLC de fase inversa.

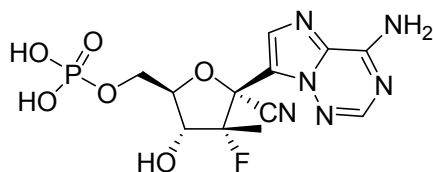
Compuesto 12



El **Compuesto 1b** (alrededor de 1 mmol) se coloca en un reactor de bomba de acero. El reactor se carga con amoníaco líquido (alrededor de 30 mL) y la mezcla se agita a alrededor de 0 a 50 °C durante alrededor de 16 horas. El amoníaco se evapora y el residuo se purifica para dar **12a**. Se trata una solución de **12a** (alrededor de 100 mg) en etanol (alrededor de 10 ml) con Ni de Raney (alrededor de 500 mg) que se neutralizó lavándolo con H_2O . Luego la mezcla se calienta de alrededor de 35 a alrededor de 80 °C hasta que la reacción esté completa. El catalizador se retira mediante filtración y la solución se concentra al vacío. La mezcla se concentra y

el residuo se purifica mediante HPLC para dar **12b**. A una solución del compuesto **12b** (alrededor de 50 mg) y TMSCN (alrededor de 0.5 mmol) en acetonitrilo (alrededor de 2.0 mL) a alrededor de 0 °C se le agregó TMSOTf (alrededor de 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante alrededor de 1 hora, luego a 65 °C durante alrededor de 3 días. La reacción se inactiva con NaHCO₃ saturado a temperatura ambiente y se diluye con CH₃CO₂Et. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purifica mediante RP-HPLC, luego se disolvió en metanol (alrededor de 1 mL). Se agregó hidróxido de amonio (28% en agua, alrededor de 0.8 mL) y la mezcla se agitó a alrededor de temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante RP HPLC para dar **12**.

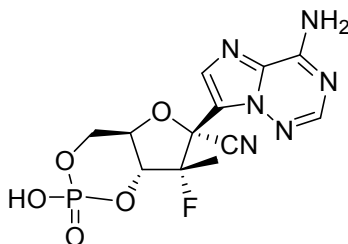
Compuesto 13



13

El **Compuesto 13** se prepara de la misma forma que el **Compuesto 9**, usando el **Compuesto 12** como un material de partida.

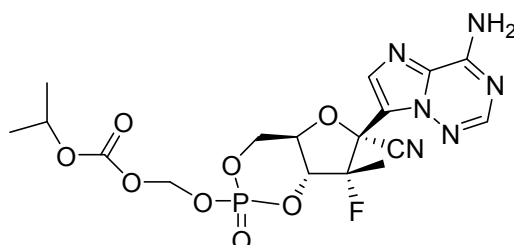
Compuesto 14



14

El **Compuesto 14** se prepara tratando el **Compuesto 13** con alrededor de uno a alrededor de cinco equivalente de DCC en piridina y calentando la reacción a reflujo durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. El **Compuesto 14** se aísla mediante un intercambio de iones convencional y HPLC de fase inversa.

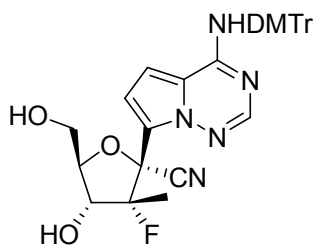
Compuesto 15



15

Se trata una solución de alrededor de 0.4 mmol del **Compuesto 14** en alrededor de 10 mL de DMF con alrededor de 0.8 mmol de DIPEA y alrededor de 0.8 mmol de carbonato de isopropilo de clorometilo (WO2007/027248). La reacción se calienta de alrededor de 25 a alrededor de 80 °C durante alrededor de 15 minutos a alrededor de 24 horas. El solvente se retira al vacío y el residuo se purifica mediante HPLC para dar el **Compuesto 15**.

Compuesto 16



16

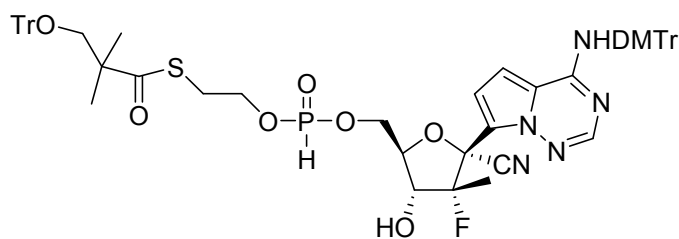
El **Compuesto 3** (alrededor de 0.22 mmmol) se disolvió en piridina anhidra (alrededor de 2 mL) y se agregó clorotrimetilsilano (alrededor de 0.17 mL). La mezcla se

agitó de alrededor de 0 a alrededor de 25 °C durante
alrededor de 1 a alrededor de 24 horas. Se agregó
clorotrimetilsilano adicional (alrededor de 0.1 mL) y la
reacción se agitó durante alrededor de una a alrededor de 24
5 horas. Se agregaron secuencialmente cloruro de 4,4'-
dimetoxitritilo (alrededor de 0.66 mmol) y DMAP (alrededor de
0.11 a alrededor de 0.22 mmol). La mezcla se agitó durante
alrededor de una a alrededor de 24 horas. Se agregó una
solución de TBAF (1.0 M, alrededor de 0.22 mL) en THF y la
10 reacción se agitó durante alrededor de una a alrededor de 24
horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua. La
capa de acetato de etilo se secó y se concentró. El residuo
se purifica mediante cromatografía para dar como resultado el

Compuesto 16.

15

Compuesto 17

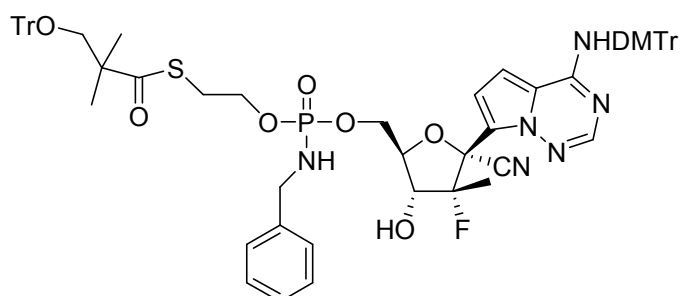


17

Una mezcla de alrededor de 1.25 mmol del **Compuesto 16** y
20 alrededor de 1.9 mmol de fosfinato de trietilamonio 2-(2,2-
dimetil-3-(tritoloxi)propanoiltio)etilo (WO2008082601) se
disolvió en piridina anhidra (alrededor de 19 mL). Se agregó
cloruro de pivaloilo (alrededor de 2.5 mmol) gota a gota de
alrededor de -30 a alrededor de 0 °C y la solución se agitó
25 durante alrededor de 30 minutos a alrededor de 24 horas. La
reacción se diluyó con cloruro de metileno y se neutralizó
con cloruro de amonio acuoso (alrededor de 0.5M). La fase de

cloruro de metileno se evaporó y el residuo se secó y se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 17**.

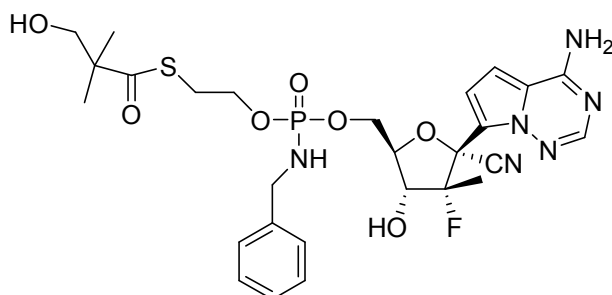
Compuesto 18



18

A una solución de alrededor de 0.49 mmol del **Compuesto 17** en tetracloruro de carbono anhidro (alrededor de 5 mL) se le agregó gota a gota bencilamina (alrededor de 2.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 18**.

Compuesto 20

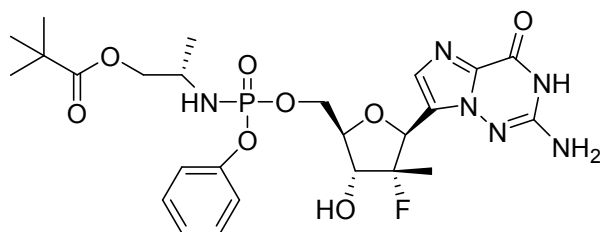


20

Se trató una solución de alrededor de 2 mmol del **Compuesto 18** en cloruro de metileno (alrededor de 10 mL) con una solución acuosa de ácido trifluoroacético (90%, alrededor de 10 mL). La mezcla de reacción se agitó de alrededor de 25 a alrededor de 60 °C durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con etanol, los

volátiles se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar el **Compuesto 20**.

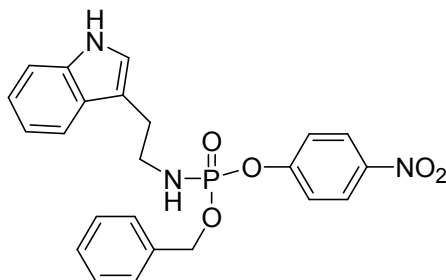
Compuesto 21



21

Alrededor de 90 mM del **Compuesto 2** en THF se enfrían a alrededor de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregaron alrededor de 2.2 a
 10 alrededor de 5 equivalentes de cloruro de *t*-butilmagnesio (alrededor de 1 M en THF). La mezcla se calentó a alrededor de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a alrededor de 30 minutos y luego se enfrió de nuevo hasta alrededor de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó gota a gota una
 15 solución de pivalato de (2*S*)-2-{[cloro(1-fenoxi)fosforil]amino}propilo (WO2008085508) (1 M en THF, alrededor de 2 equivalentes). Se retiró el enfriado y la reacción se agitó durante alrededor de una a alrededor de 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron y
 20 se evaporaron y el residuo se purifica mediante cromatografía para dar el **Compuesto 21**.

Compuesto 22



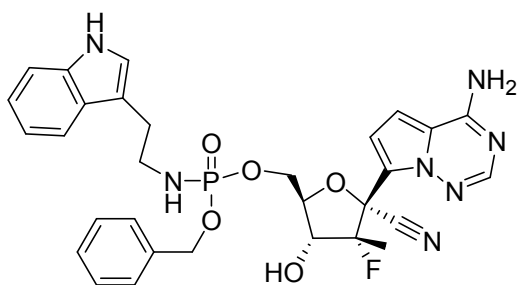
22a

El **Compuesto 22a** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para la preparación de **C-1a**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 7.42 – 7.25 (m, 4 H), 7.21 (dt, $J = 14.9, 5.5$ Hz, 2 H), 7.08 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 5.17 – 5.03 (m, 2 H), 4.99 (dd, $J = 16.5, 9.7$ Hz, 2 H), 3.44 (s, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 2 H), 3.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.00 – 2.80 (m, 2 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 4.27.

10 LC MS m/z 452.09 $[\text{M} + \text{H}^+]$.



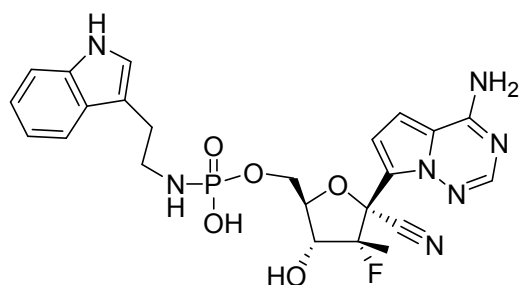
22b

El **Compuesto 22b** se obtuvo mediante un procedimiento similar al utilizado para la preparación de **C-1**, usando el **Compuesto 3** y **22a**.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.27 – 7.12 (m, 4 H), 7.06 – 6.81 (m, 3 H), 6.74 (dd, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 1 H), 4.95 – 4.79 (m, 1 H), 4.35 – 3.90 (m, 4 H), 3.23 (dt, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 3H), 3.18 – 3.05 (m, 2 H), 2.82 (dt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 2 H), 1.15 (d, $J = 22.4$ Hz, 3 H).

^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ 10.76, 10.71.

LC MS m/z 620.05 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

**Compuesto 22**

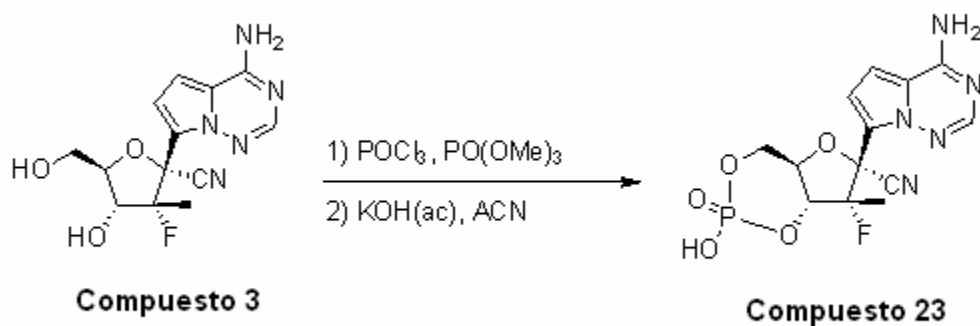
En un matraz que contenía el **22b** (50 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) se agregó etanol (4 mL) seguido de Pd(OH)₂ (56 mg, 0.08 mmol, 1 equiv.) y formiato de amonio (42 mg, 0.64 mmol, 8 equiv.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante alrededor de una hora. El sólido se retiró por filtración y el material se purificó mediante HPLC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.91 (s, 1 H), 7.95 - 7.89 (bs, 2 H), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 - 6.66 (m, 3 H), 4.20 - 3.75 (m, 3 H), 2.99 (dd, *J* = 16.5, 9.6 Hz, 2 H), 2.89 - 2.70 (m, 2 H), 2.48 - 2.58 (m, 8 H), 1.10 (d, *J* = 22.3 Hz, 3 H).

³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49.

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -154.89.

LC MS *m/z* 530.21 [M + H⁺].

Compuesto 23**Compuesto 3****Compuesto 23**

20

El compuesto **3** (250 mg, 0.82 mmol) se disolvió en PO(OMe)₃ (5 mL, 0.16M) y se enfrió a 0 °C en argón. A esta

solución agitada se le agregó POCl_3 (0.32 mL, 4.1 mmol) lentamente gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta llegar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución resultante se agregó gota a gota a una
 5 solución de acetonitrilo agitada rápidamente (400 mL) y 0.08M de KOH acuoso (300 mL). Cuando la adición se completó, el progreso de la reacción se comprobó mediante LCMS. Cuando la reacción se completó, los solventes se eliminaron bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se disolvió en
 10 agua y se purificó mediante HPLC para dar 140 mg del **Compuesto 23** (47% de rendimiento).

^1H -NMR (400MHz; CD_3OD): d 8.15 (s, 1H), 7.40 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 7.09 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 4.64 (dd, 1H; $J = 24\text{Hz}$, 7.2Hz), 4.50-4.36 (m, 3H), 1.32 (d, 3H; $J=22\text{Hz}$).

15 ^{19}F -NMR (376MHz; CD_3OD): d -153.11.

^{31}P -NMR (162MHz; CD_3OD): d -2.20.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 370.2$.

20 **Compuesto 24**



Se preparó una solución del **Compuesto 23** (7 mg, 0.02 mmol) en DCM (2 mL) y PO(OMe)_3 (1 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se le agregó oxalil-Cl (10 μL) seguido de DMF
 25 (2 μL). La mezcla se dejó agitar durante 1 minuto antes de

que se extrajera una alícuota y se inactivara en MeOH y luego se comprobara la activación mediante LCMS. Se agregaron cantidades sucesivas de oxalil-Cl (10 μ L) y DMF (2 μ L) hasta que se completó la activación. En este punto, se agregó un gran volumen de 2-propanol (5 mL) a la mezcla de reacción y se dejó que se agitara y se calentó a temperatura ambiente. Una vez que la reacción se completó, los solventes se retiraron bajo presión reducida y el material bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativo para dar 5.5 mg del **Compuesto 24** (70% de rendimiento).

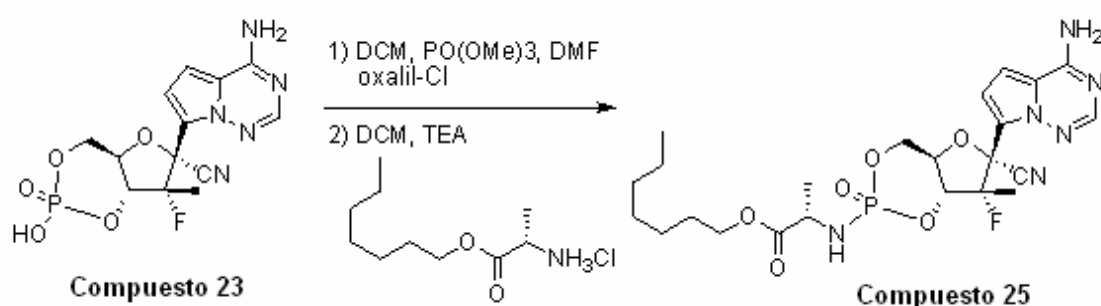
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO- d_6): d 8.26 (br, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.00 (d, 1H; $J = 4.4\text{Hz}$), 6.88 (d, 1H; $J = 4.4\text{Hz}$), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 1.23 (d, 3H; $J=22.8\text{Hz}$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz; CD_3OD): d -151.72.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162MHz; CD_3OD): d -5.69.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 412.0$.

20 **Compuesto 25**



El **Compuesto 25** se preparó a partir del **Compuesto 23** de una manera similar a la utilizada para el **Compuesto 24**,

sustituyendo el éster de heptilo de alanina por 2-propanol (5.3% de rendimiento).

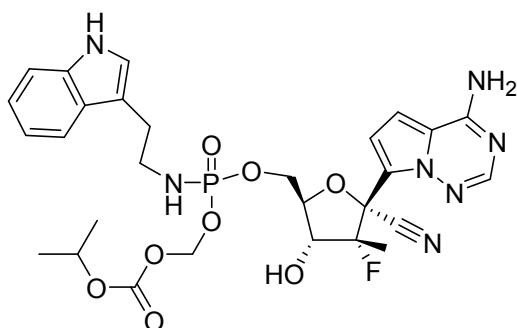
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz; CD_3OD): d 7.91 (s, 1H), 6.98 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H; $J = 4.8\text{Hz}$), 5.29 (dd, 1H; $J = 24.4\text{Hz}$, 8.8Hz), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.92 (dd, 1H; $J = 9.6\text{Hz}$, 7.2Hz), 1.67-1.64 (m, 3H), 1.40-1.27 (m, 15H), 0.91-0.87 (m, 6H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz; CD_3OD): d -151.46.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162MHz; CD_3OD): d 7.36.

MS $[\text{M} + \text{H}^+] = 539.4$.

Compuesto 26



Compuesto 26

15

El **Compuesto 26** se preparó a partir del compuesto **22** de una manera similar a la utilizada para la preparación del compuesto **10**.

20 Actividad antiviral

Otro aspecto de la invención se refiere a métodos de inhibir infecciones virales, que comprenden la etapa de tratar una muestra o sujeto que se sospecha que necesita dicha inhibición con una composición de la invención.

25

Dentro del contexto de la invención, las muestras que se sospecha que contienen un virus incluyen materiales

naturales o artificiales tales como organismos vivos; cultivos de células o tejidos; muestras biológicas tales como muestras de material biológico (sangre, suero, orina, fluido cerebroespinal, lágrimas, esputo, saliva, muestras de tejido y similares); muestras de laboratorio; muestras de alimento, agua o aire; muestras de bioproductos tales como extractos de células, en particular células recombinantes que sintetizan una glicoproteína deseada; y similares. Típicamente, se sospechará que la mezcla contiene un organismo que induce una infección viral, con frecuencia un organismo patógeno tal como un virus tumoral. Las muestras pueden estar contenidas en cualquier medio incluyendo agua y mezclas de agua/solvente orgánico. Las muestras incluyen organismos vivos tales como seres humanos y materiales artificiales tales como cultivos celulares.

Si se desea, la actividad antiviral de un compuesto de la invención luego de la aplicación de la composición puede observarse mediante cualquier método, incluyendo métodos directos e indirectos de detectar tal actividad. Se contemplan todos los métodos cuantitativos, cualitativos y semicuantitativos de determinar tal actividad. Típicamente, se aplica uno de los métodos de análisis descritos anteriormente, sin embargo, también se puede aplicar cualquier otro método, tal como la observación de las propiedades fisiológicas de un organismo vivo.

La actividad antiviral de un compuesto de la invención puede medirse mediante el uso de protocolos de análisis estándar que se conocen. Por ejemplo, la actividad antiviral de un compuesto puede medirse utilizando los protocolos

generales a continuación.

Ensayos celulares de inmunodetección de flavivirus

Se tripsinizan células BHK21 o A549, se cuentan y
5 diluyen a 2×10^5 células/mL en medios Hams F-12 (células A549)
o medios RPMI-1640 (células BHK21) complementados con 2% de
suero fetal bovino (FBS) y 1% de penicilina/estreptomicina.
Se dispensan 2×10^4 células por pocillo en placas de cultivo
de tejido de 96 pocillos y se colocan a 37 °C, 5% de CO₂
10 durante la noche. Al día siguiente, las células se infectan
con virus a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.3 en la
presencia de distintas concentraciones de compuestos de
prueba durante 1 hora a 37 °C y 5% de CO₂ durante otras 48
horas. Las células se lavan una vez con PBS y se fijan con
15 metanol frío durante 10 minutos. Luego de lavar dos veces con
PBS, las células fijas se bloquean con PBS que contiene 1% de
FBS y 0.05% de Tween-20 durante 1 hora a temperatura
ambiente. La solución de anticuerpos primaria (4G2) se agregó
luego a una concentración de 1:20 a 1:100 en PBS que contiene
20 1% de FBS y 0.05% de Tween-20 durante 3 horas. Luego las
células se lavan tres veces con PBS seguido por una hora de
incubación con IgG anti-ratón conjugado con peroxidasa de
rábano picante (HRP) (Sigma, dilución 1:2000). Luego de lavar
tres veces con PBS, se agregan 50 microlitros de solución
25 sustrato de 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) (Sigma) en
cada pocillo durante dos minutos. La reacción se detiene
mediante la adición de 0.5 M de ácido sulfúrico. Las placas
se leen a 450 nm de absorbancia para la cuantificación de la
carga viral. Luego de la medición, las células se lavan tres
30 veces con PBS seguido de incubación con ioduro de propidio
durante 5 minutos. La placa se lee en un lector Tecan Safire™

(excitación 537 nm, emisión 617 nm) para cuantificar el número de células. Las curvas de respuesta de dosis se trazan a partir de la absorbancia media en comparación con el logaritmo de concentración de los compuestos de prueba. La EC₅₀ se calcula mediante análisis de regresión no lineal. Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Ensayo celular del efecto citopático del Flavivirus

Para probar contra el virus del Nilo Occidental o el virus de la encefalitis japonesa, se tripsinizan células BHK21 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/mL en medios RPMI-1640 complementados con 2% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Para probar contra el virus del dengue, se tripsinizan células Huh7 y se diluyen a una concentración de 4×10^5 células/mL en medios DMEM complementados con 5% de FBS y 1% de penicilina/estreptomicina. Unos 50 microlitros de suspensión de células (2×10^4 células) se dispensan por pocillo en placas de 96 pocillos con fondo óptico PIT con base de polímeros (Nunc). Las células se cultivan durante la noche en medios de cultivo a 37 °C, 5% de CO₂ y luego se infectan con el virus del Nilo Occidental (por ejemplo, cepa B956) o el virus de la encefalitis japonesa (por ejemplo, la cepa de Nakayama) a MOI= 0.3 o con el virus del Dengue (por ejemplo, cepa DEN-2 NGC) a MOI=1 en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos de prueba. Las placas que contienen el virus y los compuestos se incuban adicionalmente a 37 °C, 5% de CO₂ durante 72 horas. Al final de la incubación, se agregan 100 microlitros de reactivo de CellTiter-Glo™ a cada pocillo. El contenido se mezcla durante

2 minutos en un agitador orbital para inducir la lisis celular. Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal luminiscente. La lectura de la luminiscencia se registra usando un lector de placas.

5 Se puede usar un control positivo tal como N-nonil-desoxinojirimicina.

Actividad antiviral en un modelo de ratón de la infección por Dengue

10 Los compuestos se analizan *in vivo* en un modelo de ratón del virus de la infección del Dengue (Schul et ál. J. Infectious Dis. 2007; 195:665-74). Ratones AG129 de seis a diez semanas de vida (B&K Universal Ltd, H11, UK) se colocan en jaulas ventiladas de manera individual. A los ratones se
15 les inyecta intraperitonealmente 0.4 mL de suspensión de TSV01 del virus del dengue 2. Se toman muestras de sangre mediante punción retro-orbital bajo anestesia con isoflurano. Las muestras de sangre se recogen en tubos que contienen citrato de sodio en una concentración final de 0.4% y se
20 centrifugan inmediatamente durante 3 minutos a 6000 g para obtener plasma. El plasma (20 microlitros) se diluye en 780 microlitros de medios RPMI-1640 y se congela instantáneamente en nitrógeno líquido para el análisis de ensayo de placa. El plasma restante se reserva para la determinación del nivel de
25 citocina y proteína NS1. Los ratones desarrollan viremia del dengue que aumenta tras varios días, alcanzando su punto máximo en el día 3 luego de la infección.

Para analizar la actividad antiviral, se disolvió un
30 compuesto de la invención en fluido vehículo, por ejemplo 10% de etanol, 30% de PEG 300 y 60% de D5W (5% de dextrosa en

agua; o HCl 6 N (1.5 eq): NaOH 1 N (pH ajustado a 3.5): 100 mM de amortiguador de citrato pH 3.5 (0.9% v/v:2.5% v/v: 96.6% v/v). Treinta y seis ratones AG129 de 6 a 10 semanas de vida se dividen en seis grupos de seis ratones cada uno.

5 Todos los ratones se infectan con el virus del dengue como se describe anteriormente (día 0). Al grupo 1 se le administra mediante sonda oral de 200 mL/ratón 0.2 mg/kg de un compuesto de la invención dos veces al día (una vez temprano por la mañana y una vez a última hora de la tarde) durante tres días

10 consecutivos comenzando el día 0 (la primera dosis inmediatamente antes de la infección por Dengue). A los grupos, 2, 3 y 4 se les administra de la misma manera 1 mg/kg, 5 mg/kg y 25 mg/kg del compuesto, respectivamente. Se puede utilizar un control positivo, tal como (2R,3R,4R,5R)-2-

15 (2-amino-6-hidroxi-purin-9-il)-5-hidroximetil-3-metil-tetrahydro-furan-3,4-diol, administrado mediante sonda oral de 200 microlitros/ratón, de la misma manera que los grupos previos. Otro grupo más se trata solo con fluido vehículo.

20 En el día 3 luego de la infección, se toman muestras de sangre de los ratones de aproximadamente 100 microlitros (anticoaguladas con citrato de sodio) mediante punción retro-orbital bajo anestesia de isoflurano. Se obtiene el plasma de cada muestra de sangre mediante centrifugación y se congelan

25 instantáneamente en nitrógeno líquido para análisis de ensayo de plaga. Las muestras de plasma recogidas se analizan mediante el ensayo de plagas como se describe en Schul et ál. Las citocinas también se analizan como se describe en Schul. Los niveles de proteína NS1 se analizan mediante el uso de un

30 kit Platelia™ (BioRad Laboratories). La disminución en los niveles de citocina y/o los niveles de proteína NS1 indica un

efecto antiviral.

Típicamente, las disminuciones de la viremia en alrededor de 5 a 100 veces, más típicamente de 10 a 60 veces, aun más típicamente de 20 a 30 veces se obtienen con dosis de 5 a 50 mg/kg dos veces al día de los compuestos de la invención.

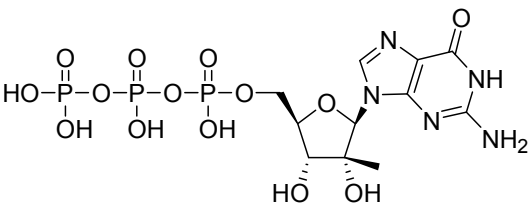
Determinación de IC₅₀ del VHC

Protocolo de ensayo: En este ensayo se usó tanto tipo salvaje como enzima de polimerasa mutante S282T (Migliaccio, et ál, *J. Biol. Chem.* **2003**, 49164-49170; Klumpp, et ál., *J. Biol. Chem.* **2006**, 3793-3799). Se montó el ensayo de polimerasa NS5b (40 μ L) agregando 28 μ L de mezcla de polimerasa (concentración final: 50 mM de Tris-HCl a pH 7.5, 10 mM de KCL, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 10 mM de EDTA, 4 ng/ μ L de plantilla de ARN y 75 nM de polimerasa NS5b Δ 21 del VHC) para probar las placas seguido de 4 μ L de dilución de compuesto. La polimerasa y compuesto se preincubaron a 35 °C durante 10 minutos antes de la adición de 8 μ L de mezcla de sustrato de nucleótidos (nucleótido competidor marcado con 33P- α a K_M y 0.5 mM de los tres nucleótidos restantes). Las placas de ensayo se cubrieron y se incubaron a 35 °C durante 90 minutos. Las reacciones se filtraron luego a través de placas de filtración DEAE-81 de 96 pocillos mediante vacío. Las placas de filtración luego se lavaron al vacío con múltiples volúmenes de 0.125 M de NaHPO₄, agua y etanol para retirar la marca no incorporada. Luego las placas se contaron en TopCount para evaluar el nivel de síntesis de producto sobre controles de fondo. El valor IC₅₀ se determinó usando el programa de ajuste Prism.

Preferentemente, los compuestos descritos en la presente inhibieron la polimerasa NS5b con un IC₅₀ menor a 1000 μM, más preferentemente menor a 100 μM, y aun más preferentemente menor a 10 μM. Por ejemplo, el compuesto **TP-1** tiene un IC₅₀ de 0.15 μM contra polimerasa del VHC de tipo salvaje y la enzima mutante S282T. La Tabla II a continuación muestra la actividad de **TP-1** y **TP-2** contra el la enzima mutante S282T y la de tipo salvaje comparada con las actividades obtenidas con el trifosfato de 2'-metil guanidina y el trifosfato de (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-il)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-carbonitrilo. Esto demuestra que remplazar el 2' OH de los nucleósidos del pirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-ilo con un 2' F confiere, de manera inesperada, actividad contra las cepas de virus mutantes S282T del VHC.

20

Tabla II

Trifosfato	De tipo salvajeIC50 (uM)	S282T IC50 (uM)	Nota:
 2'-C-MeGTP	0.1	20	de <i>J. Bio. Chem.</i> , 2003 , 278, 49164 (cambio de 200)

<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H](F)[C@H]3O</chem> TP-1	0.15	0.15	(cambio de 1)
<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]3C#N</chem>	0.525	111	WO/2009/132135 (cambio de 242)
<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H](F)[C@H]3C#N</chem> TP-2	0.24	1.60	(cambio de 7)
<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H](F)[C@H]3C</chem> TP-3	0.034		
<chem>NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](COP(=O)(O)OP(=O)(O)OP(=O)(O)O)[C@H](O)[C@@H](F)[C@H]3C</chem> TP-8a	0.30	1.6	(cambio de 5.3)

Determinación de la EC₅₀ de VHC

Se sembraron células replicón en placas de 96 pocillos a una densidad de 8 x 10³ células por pocillo en 100 µL de medios de cultivo, excluyendo Geneticina. El Compuesto se diluyó en serie en 100 % de DMSO y luego se agregó a las células a una dilución de 1:200, logrando una concentración final de 0.5% de DMSO y un volumen total de 200 µL. Las placas se incubaron a 37 °C durante 3 días, luego de los

cuales el medio de cultivo se retiró y las células se lisaron en amortiguador de lisis proporcionado por el sistema de ensayo de luciferasa Promega. Siguiendo las instrucciones del fabricante, se agregaron 100 µL sustrato de luciferasa a las células lisadas y se midió la actividad de la luciferasa en un luminómetro TpoCount. Preferentemente, los compuestos descritos en la presente tienen un EC50 menor a 1000 µM, más preferentemente menor a 100 µM y aun más preferentemente menor a 10 µM. Las actividades de los compuestos representativos de la Fórmula I se muestran en la tabla III continuación.

Tabla III

No. de compuesto	EC ₅₀ , µM
A-1	23
B-1	1.4-4.3
B-3	16-28
B-4	8.4-19
B-5	1.93-25.5
B-6	3.75-11.1
B-7	63-73
B-8	35-60
C-1	67-70
C-2	3.9-12
C-3	43-84
C-4	9.8-31
C-5	24-28
C-6	11
10	6.5-8
22	31-45

23	39.4-40.3
24	40.3-70.5
25	9.7-10
PD-A-8b	0.68

La citotoxicidad de un compuesto de la invención puede determinarse mediante el uso del siguiente protocolo general.

5 **Estudios de metabolismo:**

Los solicitantes han observado que los profármacos de monofosfato de análogos de nucleósido con un nitrógeno en la posición X¹ pueden tener una actividad potenciada en comparación con sus contrapartes con un carbono en la posición X¹. Esta diferencia en la actividad se correlaciona con la cantidad de los análogos de trifosfato activo de los compuestos en las células. Esto se puede cuantificar mediante un estudio de metabolismo que cuantifica la concentración intracelular de los análogos de trifosfato. La mayor concentración intracelular del metabolito de trifosfato se correlaciona con el profármaco con actividad potenciada.

Por ejemplo, la comparación del compuesto del profármaco **B-7** con el compuesto del profármaco **PD-A-8b** muestra una actividad aumentada cuando la posición X¹ es nitrógeno. Esto se puede observar en la Tabla III, donde el EC₅₀ del VHC para el compuesto donde la posición X¹ es nitrógeno (compuesto **PD-A-8b**) es 0.68 µM en comparación con 63-73 µM para el compuesto **B-7**. Se descubrió que la activación del análogo profármaco **PD-A-8b** (con su análogo trifosfato **TP-8a**) es dos órdenes de magnitud más eficaz que los observados para su profármaco contraparte donde la

posición X¹ es carbono, **B-7** (con su análogo trifosfato **TP-3**), como se observa en la Tabla IV.

Experimental:

5 Las células replicón Huh-luc/neo que contienen replicones subgenómicos de genotipo VHC 1b se mantuvieron en medio de eagle modificado por Dulbecco que contiene glutamax complementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor, penicilina-estreptomicina, y solución de sal disulfato

10 G418. Las células se transfirieron a doce placas de cultivo de tejido de pozo por tripsinización y se cultivaron hasta confluencia (0.88×10^6 células/pocillo). Las células se trataron durante 24 horas con 10 µM de nucleósido, o 10 µM de profármaco. Luego de 24 horas, las células se lavaron 2 veces

15 con 2.0 mL de solución salina de cloruro de sodio al 0.9% helada. Las células luego se rasparon en 0.5 mL de metanol al 70% (MeOH) y se congelaron durante la noche para facilitar la extracción de metabolitos de nucleótido. El material celular extraído en MeOH al 70% se transfirió a tubos y se secó.

20 Luego de secarse, las muestras se volvieron a suspender en 1 mM de fosfato de amonio, pH 8.5 que contiene estándar interno (100 nM ClATP). Los niveles intracelulares de trifosfatos de nucleósido se cuantificaron en función de las curvas estándar auténticas mediante cromatografía líquida en conjunto con

25 espectrometría de masas.

Resultados

Tabla IV: Las concentraciones de análogo de trifosfato

30 intracelular se formaron en células replicón Huh-luc/neo siguiendo incubaciones de 24 horas con 10 µM **PD-A-8b** y **B-7**.

Profármaco	Trifosfato	Concentración de Análogo de Trifosfato Intracelular (pmol/millón)
B-7	TP-3	< 0.11 ^a
PD-A-8b	TP-8a	20.5 ^b
^a Las concentraciones intracelulares se ubicaron por debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo.		
^b El valor es el promedio entre los resultados de dos pocillos separados.		

Ensayo en cultivo de células de citotoxicidad (determinación de CC50) :

- 5
- El ensayo se basa en la evaluación del efecto citotóxico de compuestos analizados mediante el uso de un sustrato metabólico.
- Protocolo de ensayo para la determinación del CC50:*
1. Mantener células MT-2 en medio RPMI-1640 complementado con
- 10 5% de suero fetal bovino y antibióticos.
2. Distribuir las células en una placa de 96 pocillos (20.000 células en medios de 100 µl por pocillo) y agregar varias concentraciones de los compuestos analizados en triplicado (100 µl/pocillo). Incluir el control no tratado.
- 15 3. Incubar las células durante 5 días a 37 °C.
4. Preparar solución XTT (6 ml por placa de ensayo) en la oscuridad a una concentración de 2 mg/ml en una solución salina tamponada con fosfato pH 7.4. Calentar la solución en un baño de agua a 55 °C durante 5 minutos. Agregar 50 µl de
- 20 metasulfato de N-metilfenazonio (5 µg/ml) por 6 ml de solución XTT.

5. Retirar 100 μ l de medios de cada pocillo a la placa de ensayo y agregar 100 μ l de la solución de sustrato XTT por pocillo. Incubar a 37 °C durante de 45 a 60 minutos en un incubador de CO₂.

5 6. Agregar 20 μ l de 2% de Triton X-100 por pocillo para detener la conversión metabólica de XTT.

7. Leer la absorbancia a 450 nm retirando el fondo a 650 nm.

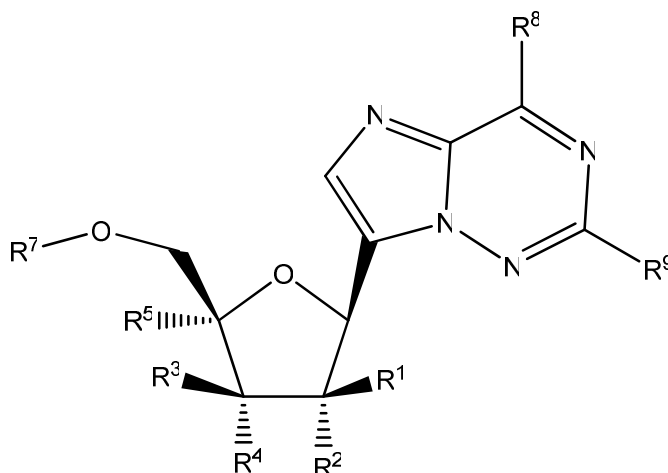
8. Determinar el porcentaje de absorbancia relativa al control no tratado y estimar el valor CC50 como la
10 concentración de fármaco que resulta en una inhibición del 50% del crecimiento celular. Considerar la absorbancia como directamente proporcional al crecimiento celular.

Todas las publicaciones, patentes y documentos de
15 patente citados anteriormente en la presente se incorporan mediante referencia en la presente, como si hubieran sido incorporados de manera individual mediante referencia. Se ha descrito la invención con referencia a varias modalidades y técnicas específicas y preferidas. Sin embargo, un experto en
20 la técnica comprenderá que pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones permaneciendo dentro del espíritu y el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Un compuesto de la fórmula IV:



Fórmula IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

- 10 R^1 es alquilo (C_1-C_8), carbociclilalquilo (C_4-C_8),
alquilo (C_1-C_8) sustituido, alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8)
sustituido, alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o
arilalquilo (C_1-C_8);

R^2 es halógeno;

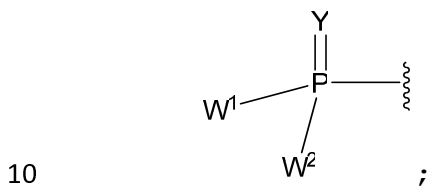
- 15 cada R^3 , R^4 o R^5 es independientemente H, halógeno, OR^a ,
 $N(R^a)_2$, N_3 , CN, NO_2 , $S(O)_nR^a$, alquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), alquilo (C_1-C_8) sustituido,
alquenilo (C_2-C_8), alquenilo (C_2-C_8) sustituido,
alquinilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8) sustituido o arilalquilo (C_1-
20 C_8);

o dos cualquiera de R^3 , R^4 o R^5 en átomos de carbono
adyacentes cuando se toman juntos son $-O(CO)O-$ o cuando se
toman junto con los átomos de carbono del anillo al cual
están unidos forman un enlace doble;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
5 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,
 $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o

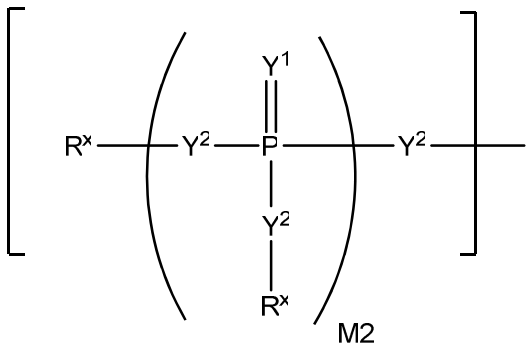


Y es O, S, NR, $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂;

W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o
uno de W^1 o W^2 junto con ya sea R^3 o R^4 es $-Y^3-$ y el otro

15 de W^1 o W^2 es la Fórmula Ia; o

cada W^1 y W^2 es independientemente un grupo de Fórmula
IVa:



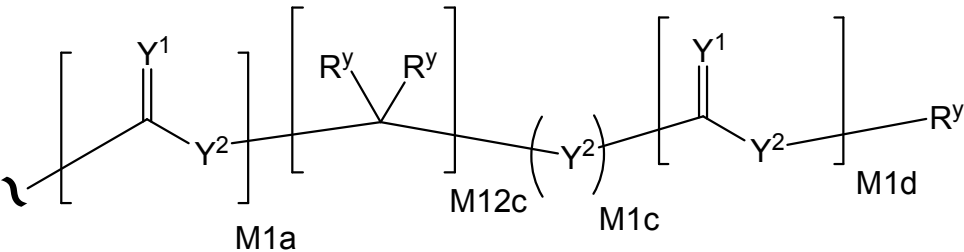
Fórmula IVa

20 donde:

cada Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$,
N(OR), $^+N(O)(OR)$ o N-NR₂;

cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR₂, NR,
 $^+N(O)(R)$, N(OR), $^+N(O)(OR)$, N-NR₂, S, S-S, S(O) o S(O)₂;

cada Y^3 es independientemente O, S o NR;
M2 es 0, 1 o 2;
cada R^x es un grupo de Fórmula IVb:



Fórmula IVb

donde:

cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;

10 cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, -
C(=Y¹)R, -C(=Y¹)R¹³, -C(=Y¹)OR, -C(=Y¹)N(R)₂, -N(R)₂, -⁺N(R)₃, -
SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)₂R¹³, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -
OC(=Y¹)R, -OC(=Y¹)OR, -OC(=Y¹)(N(R)₂), -SC(=Y¹)R, -SC(=Y¹)OR, -
SC(=Y¹)(N(R)₂), -N(R)C(=Y¹)R, -N(R)C(=Y¹)OR, -N(R)C(=Y¹)N(R)₂,
15 -SO₂NR₂, -CN, -N₃, -NO₂, -OR, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-
C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₂₀,
heterociclilo C₂-C₂₀, arilalquilo, heteroarilalquilo;

donde cada alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo
(C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀, carbociclilo C₃-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀,
20 arilalquilo, o heteroarilalquilo está opcionalmente
sustituido con 1-3 grupos R²⁰;

o cuando se toman juntos, dos R^y en el mismo átomo de
carbono forman un anillo carbocíclico de 3 a 7 átomos de
carbono;

25 cada R es independientemente H, alquilo (C₁-C₈),
alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), arilo C₆-C₂₀,
carbociclilo C₃-C₂₀, heterociclilo C₂-C₂₀ o arilalquilo;

cada R^8 es halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , OR^{11} o $S(O)_nR^{11}$;

cada R^9 es independientemente H , halógeno, $NR^{11}R^{12}$, $N(R^{11})OR^{11}$, $NR^{11}NR^{11}R^{12}$, N_3 , NO , NO_2 , CHO , CN , $-CH(=NR^{11})$,
 5 $-CH=NHNR^{11}$, $-CH=N(OR^{11})$, $-CH(OR^{11})_2$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=S)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)OR^{11}$, R^{11} , OR^{11} o $S(O)_nR^{11}$;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H , alquilo(C_1-C_8),
 alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), carbociclilalquilo(C_4-C_8),
 arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente
 10 sustituido, $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o
 arilalquilo(C_1-C_8); o R^{11} y R^{12} tomados junto con un nitrógeno
 al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 3
 a 7 miembros donde cualquier átomo de carbono de dicho anillo
 heterocíclico puede remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o
 15 $-NR^b-$; y

cada R^{13} es independientemente un carbociclo o
 heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R^{20} es independientemente halógeno, CN , N_3 , $N(R)_2$,
 OR , $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, $-C(=Y^1)R$,
 20 $-C(=Y^1)OR$, o $-C(=Y^1)N(R)_2$;

donde cada alquilo(C_1-C_8), alqueno(C_2-C_8),
 alquino(C_2-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8) de cada R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ,
 R^6 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente
 sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN , N_3 , $N(R^b)_2$ o
 25 OR^b ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son
 del extremo terminal de cada alquilo(C_1-C_8) mencionado puede
 remplazarse opcionalmente con $-O-$, $-S-$ o $-NR^b-$;

cada R^b es independientemente H , alquilo(C_1-C_8),
 alqueno(C_2-C_8), alquino(C_2-C_8), arilalquilo(C_1-C_8),
 30 carbociclilalquilo(C_4-C_8), $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR}^{21})$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$; y

cada R^{21} o R^{22} es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), carbociclilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_8$),
 5 $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde cada Y e Y^1 es O.

10

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R^8 es halógeno, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{OR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, OR^{11} o $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$.

15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^9 es H, halógeno, $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ o $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$.

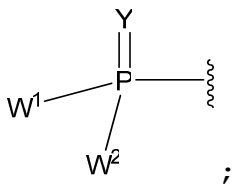
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R^4 es OR^a .

20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, donde R^1 es CH_3 .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,
 25 donde R^2 es F.

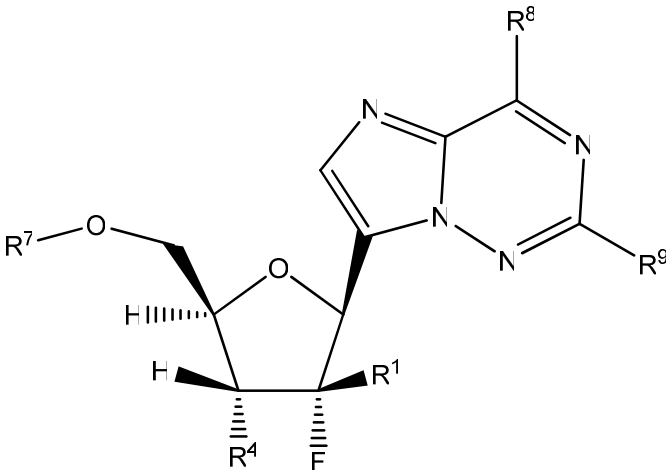
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde R^7 es



donde Y es -O-; W¹ es Fórmula Ia y W² junto con R⁴ es -O-.

5

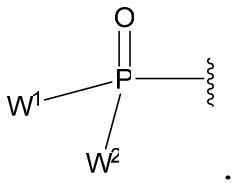
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la Fórmula V



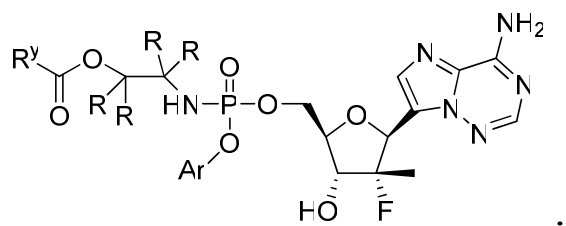
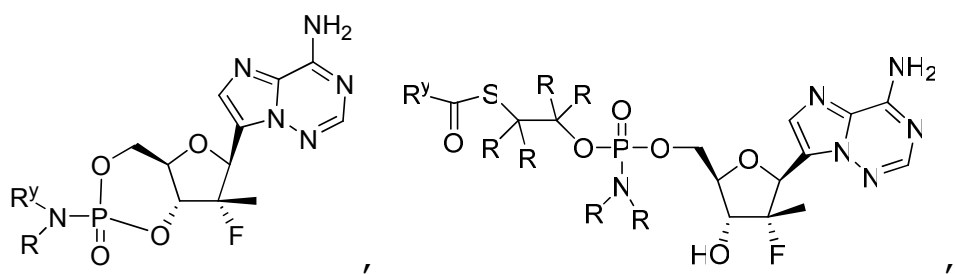
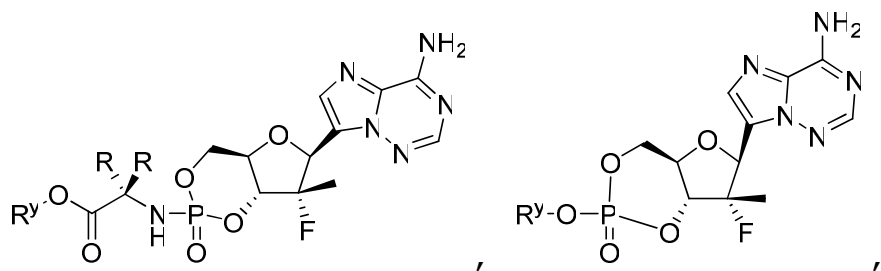
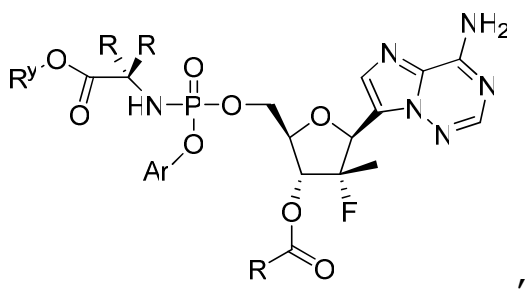
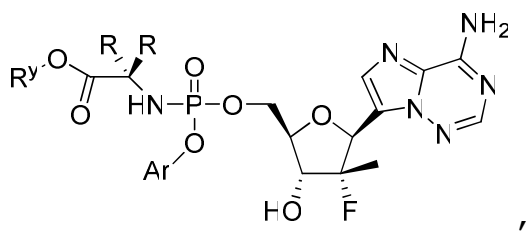
Fórmula V

donde R¹ es metilo o etinilo, y R⁴ es OR^a.

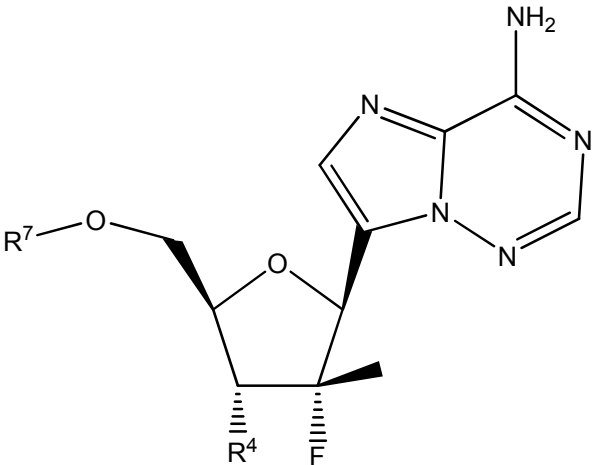
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9,
15 donde R⁷ es H o



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
20 que tiene las siguientes estructuras:



12. Un compuesto de fórmula VI:



Fórmula VI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

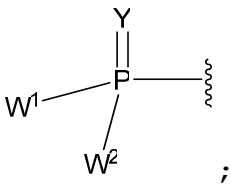
5 donde:

R^4 es OR^a ;

cada n es independientemente 0, 1 o 2;

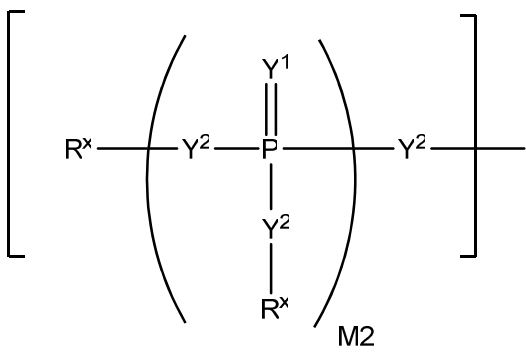
cada R^a es independientemente H, alquilo (C_1-C_8),
alquenilo (C_2-C_8), alquinilo (C_2-C_8), arilalquilo (C_1-C_8),
10 carbociclilalquilo (C_4-C_8), $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$,
 $-C(=O)SR^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$ o
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$;

R^7 es H, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)SR^{11}$,
15 $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(OR^{11})$, $-S(O)_2(OR^{11})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$ o



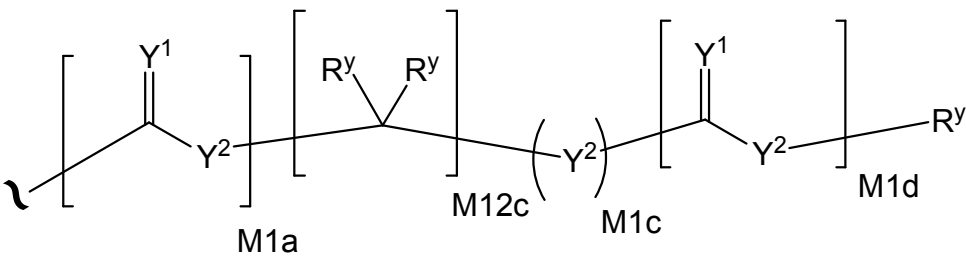
Y es O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;
 W^1 y W^2 , cuando se toman juntos, son $-Y^3(C(R^Y)_2)_3Y^3-$; o
20 uno de W^1 o W^2 junto con R^4 es $-Y^3-$ y el otro de W^1 o W^2
es la Fórmula Ia; o

cada W^1 y W^2 es independientemente un grupo de Fórmula VIa:



Fórmula VIa

- 5 donde:
- cada Y^1 es, independientemente, O, S, NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$ o $N-NR_2$;
- cada Y^2 es independientemente un enlace, O, CR_2 , NR, $^+N(O)(R)$, $N(OR)$, $^+N(O)(OR)$, $N-NR_2$, S, S-S, S(O) o $S(O)_2$;
- 10 cada Y^3 es independientemente O, S o NR;
- M2 es 0, 1 o 2;
- cada R^x es un grupo de Fórmula VIb:



Fórmula VIb

- 15 donde:
- cada M1a, M1c y M1d es independientemente 0 o 1;
- M12c es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12;
- cada R^y es independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, -
- 20 $C(=Y^1)R$, $-C(=Y^1)R^{13}$, $-C(=Y^1)OR$, $-C(=Y^1)N(R)_2$, $-N(R)_2$, $^-N(R)_3$, -
- SR, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)(OR)$, $-S(O)_2(OR)$, -
- $OC(=Y^1)R$, $-OC(=Y^1)OR$, $-OC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-SC(=Y^1)R$, $-SC(=Y^1)OR$, -
- $SC(=Y^1)(N(R)_2)$, $-N(R)C(=Y^1)R$, $-N(R)C(=Y^1)OR$, $-N(R)C(=Y^1)N(R)_2$,

$-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, arilalquilo, heteroarilalquilo;

donde cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, arilalquilo, o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R es independientemente H , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$, carbociclilo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, heterociclilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ o arilalquilo;

cada R^{11} o R^{12} es independientemente H , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), carbociclilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_8$), arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$).

cada R^{13} es independientemente un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R^{20} es independientemente halógeno, CN , N_3 , $\text{N}(\text{R})_2$, OR , $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{OR})$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{OR})$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{R}$, $-\text{C}(=\text{Y}^1)\text{OR}$, o $\text{C}(=\text{Y}^1)\text{N}(\text{R})_2$;

donde cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$) o arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) de cada R^4 , R^{11} o R^{12} está, independientemente, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, CN , N_3 , $\text{N}(\text{R}^b)_2$ o OR^b ; y donde uno o más de los átomos de carbono que no son del extremo terminal de cada alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) mencionado puede remplazarse opcionalmente con $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NR}^b-$.

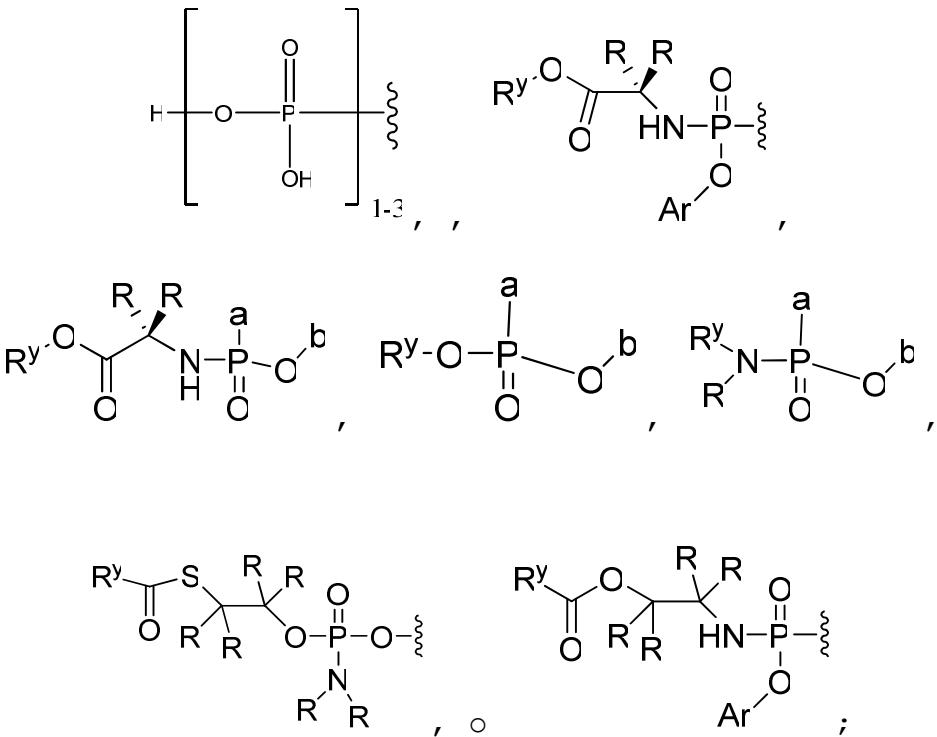
cada R^b es independientemente H , alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquino ($\text{C}_2\text{-C}_8$), arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), carbociclilalquilo ($\text{C}_4\text{-C}_8$), $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

$-C(=O)SR^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)(OR^{21})$, $-S(O)_2(OR^{21})$ o $-SO_2NR^{21}R^{22}$; y

5 cada R^{21} o R^{22} es independientemente H, alquilo(C_1-C_8), alquenilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), carbocicliialquilo(C_4-C_8), $-C(=O)$ alquilo(C_1-C_8), $-S(O)_n$ alquilo(C_1-C_8) o arilalquilo(C_1-C_8).

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde:

10 R^a es H, alquilo (C_1-C_8), o alquilo $-C(=O)(C_1-C_6)$;
 R^7 o R^7 junto con R^4 es



donde

a es el punto de unión a R^7 ;

b es el punto de unión a R^4 ;

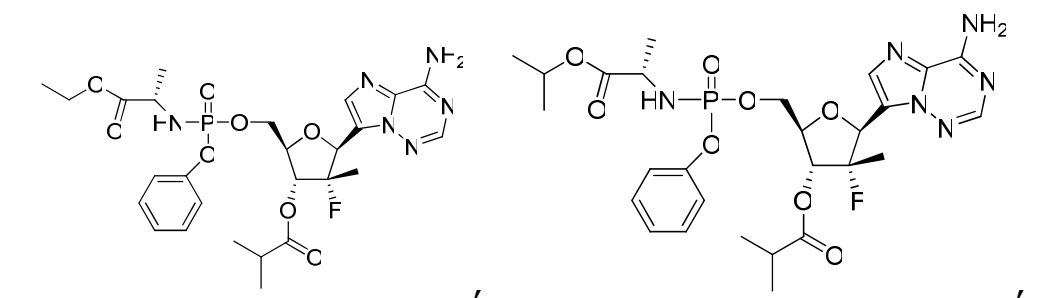
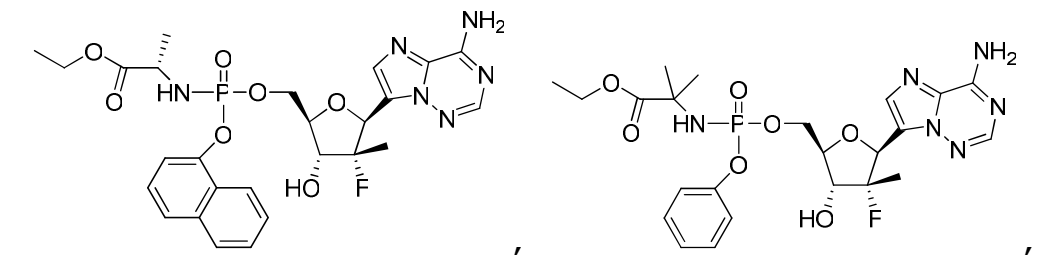
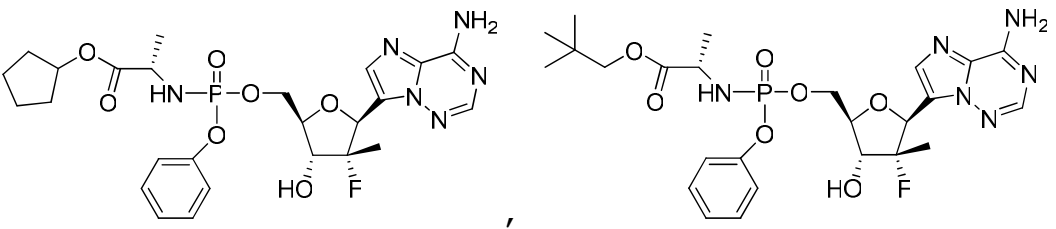
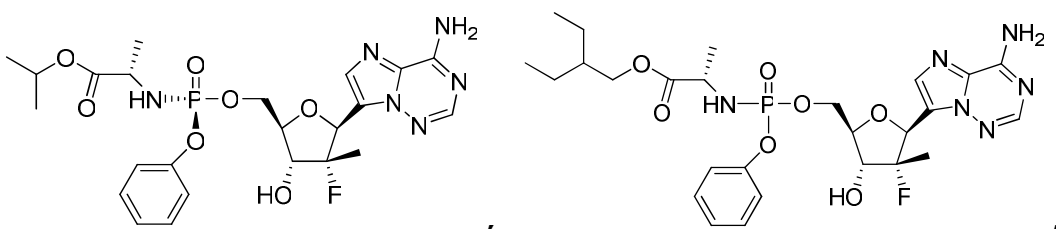
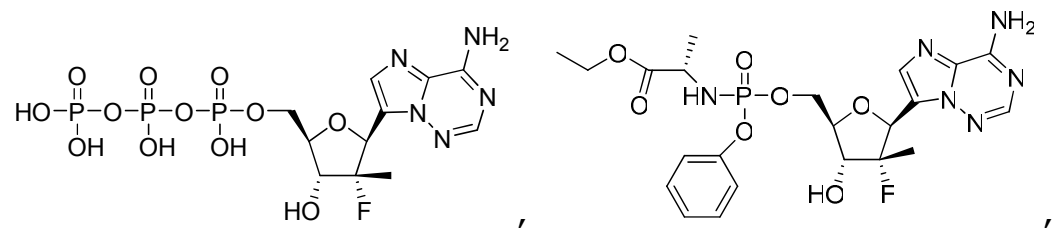
20 Ar es fenilo o naftilo, donde el fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R^{20} ;

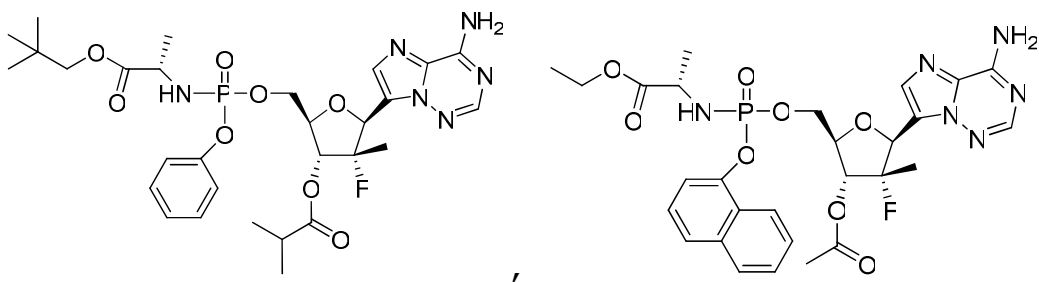
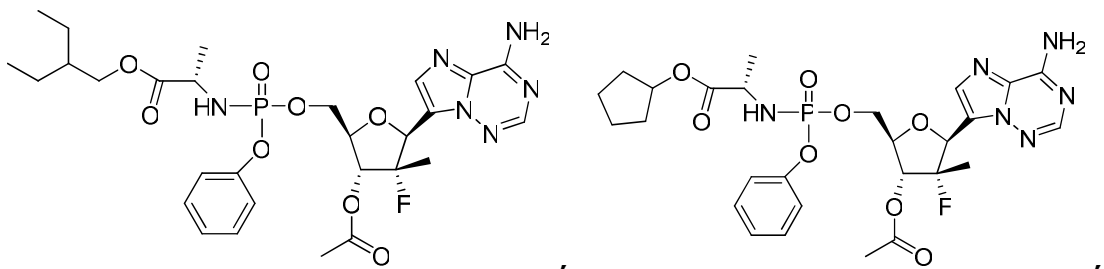
cada R^y es independientemente alquilo(C_1-C_8) o carbociclilo C_5-C_6 , donde el alquilo y carbociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos R^{20} ;

cada R es independientemente H, alquilo(C₁-C₆) o arilalquilo; y

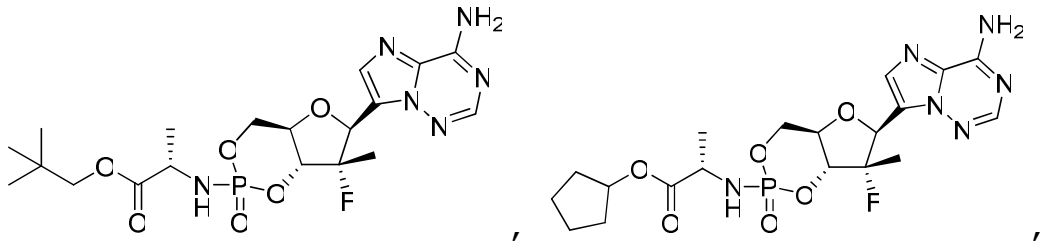
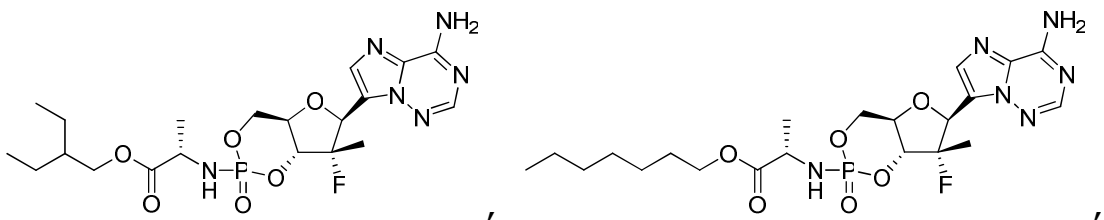
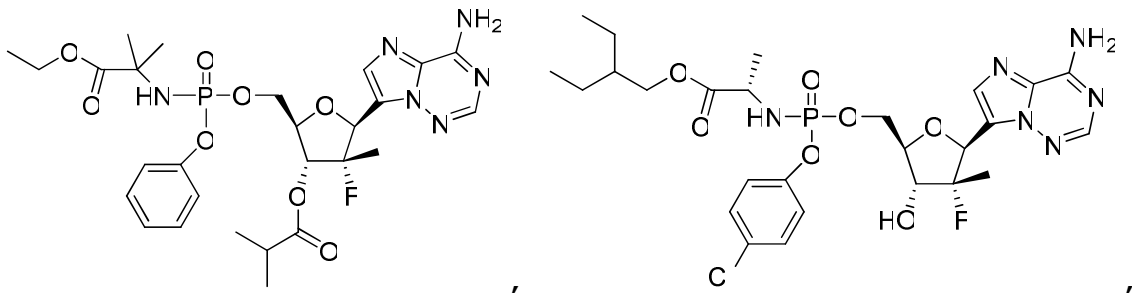
cada R²⁰ es independientemente halógeno, CN, N(R)₂, OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -S(O)(OR), -S(O)₂(OR), -C(=O)R, -C(=O)OR, o C(=O)N(R)₂.

14. Un compuesto que tiene una estructura:

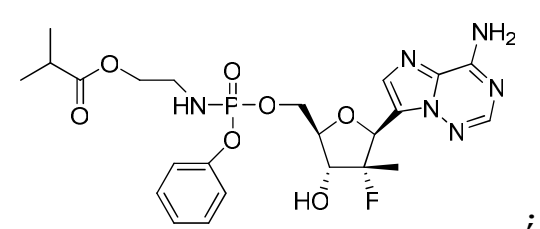
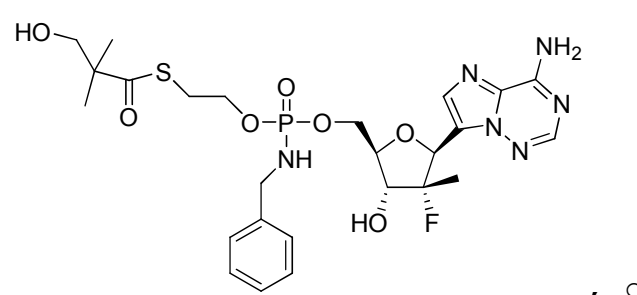
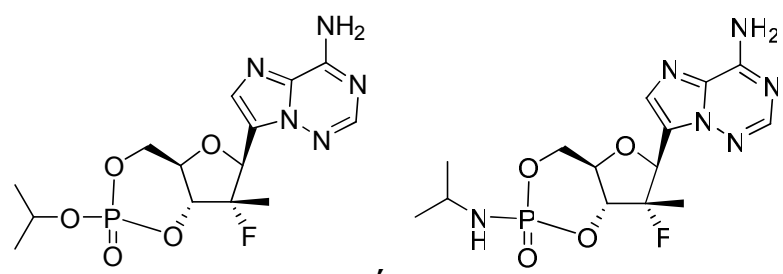




5



10



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15
que comprende además al menos un agente terapéutico adicional
15 seleccionado del grupo que consiste en interferones,
ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del
VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1,
hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa,
antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de
20 endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores de
nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC,

inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o
5 mezclas de los mismos.

17. Un método para el tratamiento de una infección por virus *Flaviviridae*, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un
10 compuesto de la reivindicación 1.

18. El método de la reivindicación 17, donde la infección viral es una infección por el virus de la Hepatitis C.
15

19. El método de la reivindicación 18, donde la infección viral es causada por una mutación S282T del virus de la Hepatitis C.

20. El método de la reivindicación 17 que comprende además administrar al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de alfa-glucosidasa 1,
25 hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato descarboxilasa, antagonistas del sistema renina-angiotensina, antagonistas de endotelina, otros agentes antifibróticos, inhibidores de nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC,
30 inhibidores de NS5A del VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES del VHC, potenciadores

farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

5

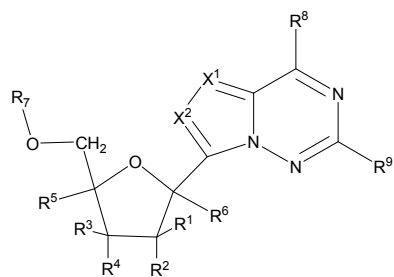
10

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-13 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 12/885,917 20-09-10 US 13/050,820 17-03-11 US (51) Int Cl: C07 487/04 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung y RAY, Adrian. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-04-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-11 No. de solicitud: PCT/US2011/029441 (87) Publicación internacional Fecha: 29-03-12 No. publicación: WO 2012/039791 A1	
(54) Título: “ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan nucleósidos de imidazo[1,2-f] [1,2,4]triazinilo selectos, fosfatos de nucleósidos, y profármacos de los mismos, donde la posición 2' del glúcido nucleosídico se sustituye con sustituyentes halógeno y carbono. Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones por virus *Flaviviridae*, particularmente infecciones por Hepatitis C causadas tanto por cepas de tipo salvaje como mutantes del VHC. Fórmula (I).



Sector: Industria Farmacéutica, en particular compuestos heterocíclicos nitrogenados en sistemas orto-condensados, específicamente nucleósidos útiles en el tratamiento de infecciones virales, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
SECRETARIO DE ESTADO
BOGOTA D.C.
CEFE DE LEGALIZACIONES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
010647
Anita Escobar

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

(y

(2)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
Oficina del Secretario de
Delaware
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

AUTENTICACION: 7840196

100228125

FECHA: 03-01-10

Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 – 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado lee en su totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario

ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la

supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que

constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido y habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disminución en el número de directores que conforman la Junta Directiva acortará el término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o

más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL.

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.

(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.

A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Angela Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789640*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY

[Signature]



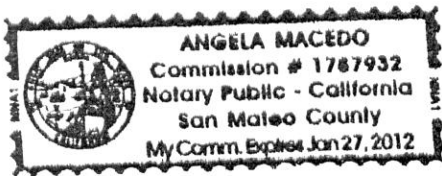
CALIFORNIA JURAT

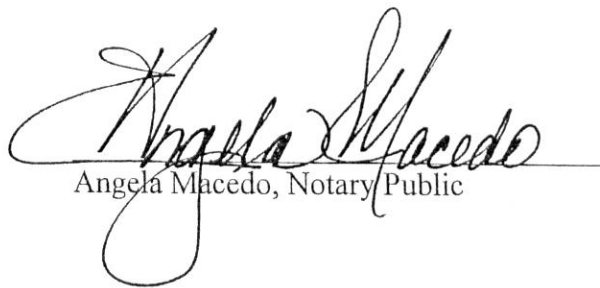
State of California

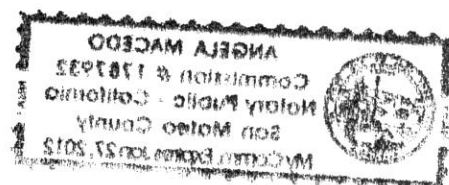
}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by
Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who
appeared before me.




Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

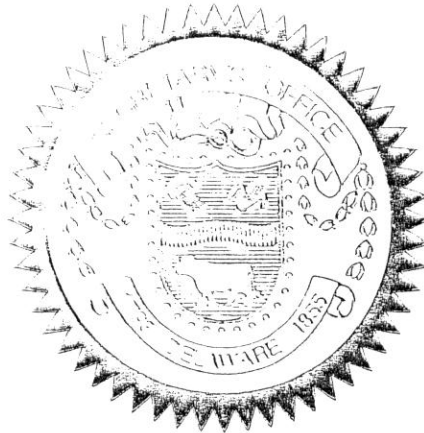
5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

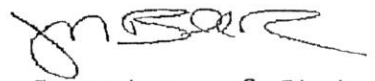
7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

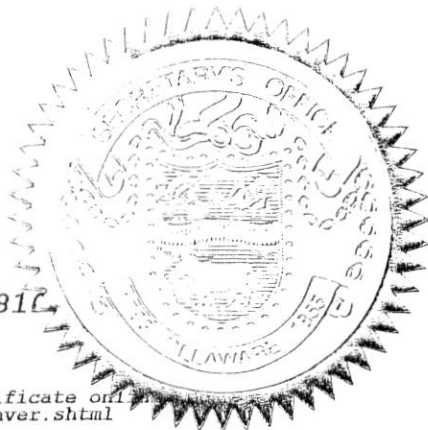

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

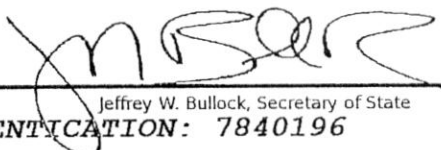
I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 81L

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml


Jeffrey W. Bullock, Secretary of State
AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

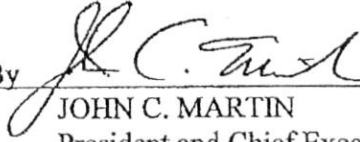
SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:

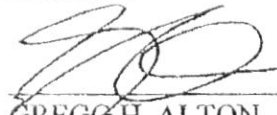

GREGG H. ALTON
Secretary

EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).

B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

(a) Management Of Corporation. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.

(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.

Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

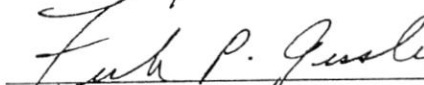
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.

Given and signed this 26th day of

February, 2010.


Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789638
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*

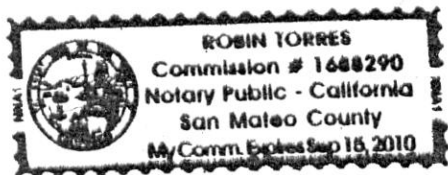
CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public

personally appeared Frank P. Grassler



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name:

- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:

Signer Is Representing:

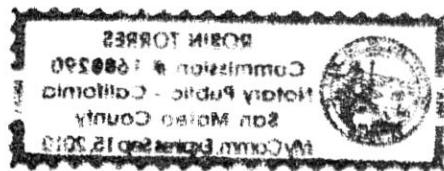


Signer's Name:

- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:

Signer Is Representing:

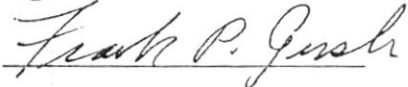




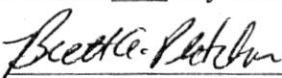
GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name	Office	Signature
Frank P. Grassler	Vice President, Intellectual Property	

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

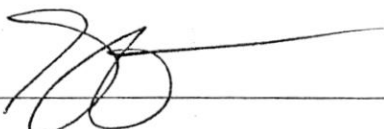
By: 

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.

By: 

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 789639*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jeha Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*



CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

- See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)
- See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], not Notary)

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by

(1) Brett A. Pletcher,
Name of Signer

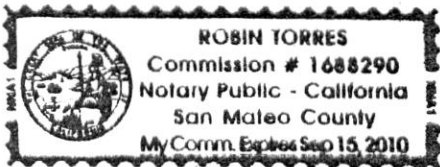
proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____,
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who appeared before me.)

Signature Robin Torres
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

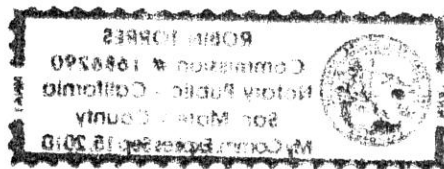
Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and Gregg H. Alton

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER #2
Top of thumb here



(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/US2011/029441(22) International Filing Date:
22 March 2011 (22.03.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
12/885,917 20 September 2010 (20.09.2010) US
13/050,820 17 March 2011 (17.03.2011) US(71) Applicant (for all designated States except US):
GILEAD SCIENCES, INC. [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHO, Aesop** [US/US]; 1656 Notre Dame Drive, Mountain View, CA 94040 (US). **KIM, Choung** [US/US]; 1750 Elizabeth Street, San Carlos, CA 94070 (US). **RAY, Adrian** [US/US]; 19 Pilot Circle, Redwood City, CA 94065 (US).(74) Agents: **VOELK, Eric, K.** et al.; Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

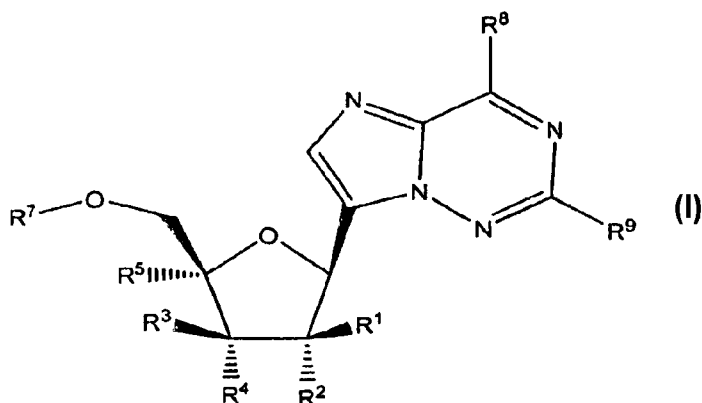
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 2' -FLUORO SUBSTITUTED CARBA-NUCLEOSIDE ANALOGS FOR ANTIVIRAL TREATMENT

(57) Abstract: Provided are select imidazo[1,2-f][1,2,4] triazinyl nucleosides, nucleoside phosphates and prodrugs thereof, wherein the 2' position of the nucleoside sugar is substituted with halogen and carbon substituents. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of *Flaviviridae* virus infections, particularly hepatitis C infections caused by both wild type and mutant strains of HCV. Formula (I)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 802.CIPF2	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2011/029441	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22/03/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 20/09/2010
Applicant GILEAD SCIENCES, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Printed: 04/12/2011

ABST

US11/29441

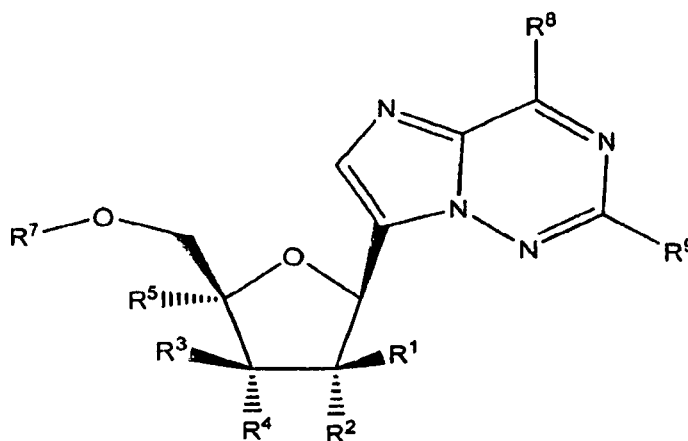
802.CIPF2

5

Abstract

10 Provided are select imidazo[1,2-f][1,2,4]triazinyl nucleosides, nucleoside phosphates and prodrugs thereof, wherein the 2' position of the nucleoside sugar is substituted with halogen and carbon substituents. The compounds, compositions, and methods provided are useful for the treatment of *Flaviviridae* virus infections, particularly hepatitis C infections caused by both wild type and mutant strains of HCV.

15



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/029441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/41
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/132123 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CHO AESOP [US]; KIM CHOUNG U [US]; PARRISH J) 29 October 2009 (2009-10-29) the whole document	1-20
Y	WO 02/057287 A2 (MERCK & CO INC [US]; ISIS PHARMACEUTICALS INC [US]; CARROLL STEVEN S []) 25 July 2002 (2002-07-25) the whole document	1-20
Y	WO 2006/065335 A2 (MERCK & CO INC [US]; MACCOSS MALCOLM [US]; OLSEN DAVID B [US]; LEONE J) 22 June 2006 (2006-06-22) the whole document	1-20
	----- -/-	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 2011

Date of mailing of the international search report

01/08/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/029441

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/002877 A2 (BIOTA SCIENT MAN [AU]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; FRANCOM PAULA [U] 7 January 2010 (2010-01-07) the whole document	1-20

E	WO 2011/035231 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]; CHO AESOP [US]; KIM CHOUNG U [US]; METOBO SA) 24 March 2011 (2011-03-24) the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/029441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009132123 A1	29-10-2009	AR 071395 A1	16-06-2010
		AU 2009240630 A1	29-10-2009
		AU 2009240642 A1	29-10-2009
		CA 2722084 A1	29-10-2009
		CA 2722177 A1	29-10-2009
		CN 102015714 A	13-04-2011
		CN 102046626 A	04-05-2011
		EC SP100609 A	30-12-2010
		EP 2268642 A1	05-01-2011
		EP 2280973 A1	09-02-2011
		KR 20110004883 A	14-01-2011
		KR 20110005888 A	19-01-2011
		US 2010021425 A1	28-01-2010
		US 2009317361 A1	24-12-2009
		WO 2009132135 A1	29-10-2009
WO 02057287 A2	25-07-2002	AU 2002243600 B2	28-09-2006
		AU 2002243791 B2	29-06-2006
		BG 108000 A	31-08-2004
		BR 0206614 A	17-02-2004
		CA 2433878 A1	25-07-2002
		CA 2434386 A1	25-08-2002
		CN 1498221 A	19-05-2004
		CZ 20032005 A3	14-04-2004
		DE 60217465 T2	18-10-2007
		DK 1355916 T3	07-05-2007
		EE 200300338 A	15-10-2003
		EG 24465 A	27-07-2009
		EP 1539188 A2	15-06-2005
		EP 1355916 A2	29-10-2003
		ES 2278009 T3	01-08-2007
		HK 1066014 A1	12-01-2007
		HR 20030565 A2	30-06-2005
		HU 0400726 A2	28-06-2004
		IS 6860 A	25-06-2003
		JP 3914156 B2	16-05-2007
		JP 2004520367 A	08-07-2004
		JP 2004532184 A	21-10-2004
		JP 2007224045 A	06-09-2007
		MX PA03006514 A	02-12-2004
		NO 20033289 A	19-09-2003
		NZ 526703 A	24-12-2004
		PL 363216 A1	15-11-2004
		PT 1355916 E	30-04-2007
		SK 9322003 A3	02-12-2003
		TW 1261056 B	01-09-2006
WO 02057287 A2		WO 02057425 A2	25-07-2002
		YU P56903 A	03-03-2006
WO 2006065335 A2	22-06-2006	AU 2005317081 A1	22-06-2006
		CA 2584367 A1	22-06-2006
		EP 1804812 A2	11-07-2007
		JP 2008517912 A	29-05-2008
		US 2008280842 A1	13-11-2008
WO 2010002877 A2	07-01-2010	AR 072688 A1	15-09-2010
		EP 2313102 A2	27-04-2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

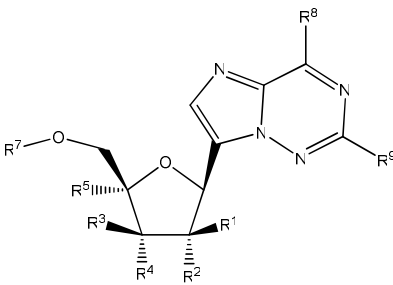
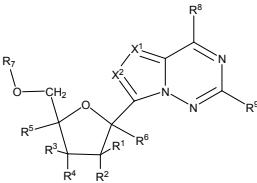
Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/029441

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2010035836 A1	11-02-2010
		UY 31958 A	29-01-2010

WO 2011035231 A1	24-03-2011	US 2011070194 A1	24-03-2011

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-13 (51) Clasificación Internacional: C07 487/04 (71) Solicitante(s):GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung y RAY, Adrian. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 12/885,917 20-09-10 US 13/050,820 17-03-11 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-04-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-11 No. de solicitud: PCT/US2011/029441 (87) Publicación internacional: Fecha: 29-03-12 No. Publicación: WO 2012/039791 A1  Fórmula IV	
(54) Titulo: ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL. (57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- Se proporcionan nucleósidos de imidazo[1,2-f] [1,2,4]triazinilo selectos, fosfatos de nucleósidos, y profármacos de los mismos, donde la posición 2' del glúcido nucleosídico se sustituye con sustituyentes halógeno y carbono. Los compuestos, composiciones y métodos proporcionados son útiles para el tratamiento de infecciones por virus <i>Flaviviridae</i>, particularmente infecciones por Hepatitis C causadas tanto por cepas de tipo salvaje como mutantes del VHC. Fórmula (I).  Sector: Industria Farmacéutica, en particular compuestos heterocíclicos nitrogenados en sistemas orto-condensados, específicamente nucleósidos útiles en el tratamiento de infecciones virales, y composiciones farmacéuticas que los comprenden.	

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 26-02-13 (51) Clasificación Internacional: C07 487/04 (71) Solicitante(s): GILEAD SCIENCES, INC. (72) Inventor(es): CHO, Aesop; KIM, Choung y RAY, Adrian. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 12/885,917 20-09-10 US 13/050,820 17-03-11 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-04-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-03-11 No. de solicitud: PCT/US2011/029441 (87) Publicación internacional Fecha: 29-03-12 No. publicación: WO 2012/039791 A1 (54) Titulo: ANÁLOGOS DE CARBA-NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS CON 2'-FLUORO PARA TRATAMIENTO ANTIVIRAL.	